

Aufklärung der absoluten Konfiguration von Cruentaren und Derivatisierung von Cruentaren und Apicularen

Von der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig

zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von
Larissa Vollbrecht
aus Neuwied

Bibliographische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind in Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Larissa Vollbrecht:

Aufklärung der absoluten Konfiguration von Cruentaren und Derivatisierung von Cruentaren und Apicularen

© Sierke Verlag, Göttingen
www.sierke-verlag.de
ISBN 3-933893-20-8

Alle Rechte vorbehalten.

Das Werk – einschließlich seiner Teile – ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronische Systeme.

1. Auflage 2005

1. Referent:	Prof. Dr. G. Höfle
2. Referent:	Prof. Dr. S. Schulz
eingereicht am:	27. September 2004
mündliche Prüfung (Disputation) am:	15. Dezember 2004
	2005

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät, vertreten durch den Mentor Prof. Dr. G. Höfle, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Tagungsbeiträge

L. Vollbrecht, H. Steinmetz, G. Höfle: Absolute Stereochemistry of Cruentaren A and B – Asymmetric Synthesis of Fragments. (Poster), SFC Eurochem Toulouse (**2002**)

Die vorliegende Dissertation wurde in der Gesellschaft für biotechnologische Forschung mbH (GBF), Abteilung Naturstoffchemie, angefertigt.

Herrn Prof. Dr. G. Höfle danke ich sehr für die Themenstellung, die interessanten und hilfreichen Anregungen, sowie für die stete Diskussionsbereitschaft und die Möglichkeit der freien Gestaltung meiner Arbeit. Der GBF danke ich für die Bereitstellung der guten Arbeitsmöglichkeiten.

Herrn Prof. Dr. S. Schulz danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats.

Für die aufwendigen Fermentationen zur Gewinnung von Cruentaren danke ich Frau Dr. B. Kunze und der Serviceeinheit Biotechnologie. Herrn H. Steinmetz und Frau I. Schleicher danke ich für die Aufarbeitung und Bereitstellung von Cruentaren und ihre stete Hilfsbereitschaft. Für die Bereitstellung von Apicularen danke ich Herrn Dr. R. Jansen und Frau K. Schober. Für die Durchführung der biologischen Tests bedanke ich mich bei Herrn Dr. F. Sasse, Frau Dr. B. Kunze und ihren Mitarbeitern.

Die Messungen der NMR-Spektren wurden von Frau B. Jaschok-Kentner und Frau C. Kakoschke durchgeführt. Die Massenspektren wurden von den Mitarbeitern der Abteilung Strukturbiologie aufgenommen. Von I. Schleicher, D. Oster, A. Ritter, U. Nolte, R. Fähnrich und S. Reinicke wurden zahlreiche HPLC-MS-Messungen vorgenommen. Ihnen allen gilt mein Dank.

Den Mitarbeitern der Abteilung Naturstoffchemie und meinen Praktikanten danke ich für ihre Unterstützung und die gute Arbeitsatmosphäre. Für die stete Diskussionsbereitschaft möchte ich mich bei Frau Dr. J. Niggemann, Frau Dr. N. Glaser und Herrn Dr. T. Leibold bedanken.

Die Röntgenstruktur wurde über den Kontakt von Herrn Dr. H.-J. Hecht von Herrn Prof. Dr. P. Luger und seinen Mitarbeitern an der Freien Universität Berlin aufgenommen, wofür ich mich herzlich bedanke.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern und Eduard Jundt, die mich während Studium und Promotion bedingungslos unterstützten.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Wirkstoffe aus der Natur und ihre Chiralität	1
1.2	Die Gruppe der Salicylhalamide	3
1.2.1	Cruentaren	7
1.3	Aufgabenstellung	9
1.4	Nomenklatur und Bezifferung	9
2	Vorgehensweise	11
3	Aufklärung der Stereozentren im Amid-Segment von Cruentaren .	13
3.1	Synthesemöglichkeiten der vier Stereoisomere	13
3.2	Synthese der <i>syn</i> -Aldol-Produkte 11 und 12	14
3.3	Derivatisierung für die Gaschromatographie	17
3.4	Synthese der <i>anti</i> -Aldol-Produkte 13 und 14	18
3.4.1	Auxiliar-Abspaltung und Derivatisierung für die GC	22
3.5	Bestimmung der Konfiguration mittels chiraler Gaschromatographie	23
3.5.1	Zuordnung der vier Stereoisomere	23
3.5.2	Hydrolyse von Cruentaren und Konfigurationsbestimmung	25
4	Versuche zur Aufklärung der Stereozentren im Diol-Segment über oxidativen Abbau	27
4.1	Bestimmung der relativen Konfiguration aus ¹³ C-NMR-Daten	27
4.2	Geplanter Abbau von Bisacetal 26 mit Osmiumtetroxid	31
4.3	Retrosynthese des Diol-Fragments 28a	34
4.4	Synthese des Diol-Fragments 28a	36
4.4.1	SAMP-Alkylierung	36
4.4.2	Aldol-Reaktion	39
4.4.3	<i>Syn</i> -Reduktion	42
4.4.4	Schutzgruppenumwandlung	44
4.5	Übersicht über die Synthese von geschütztem Diol-Fragment 45	47
4.6	Abbau von Cruentaren B-Bisacetal (26) mit Osmiumtetroxid / NaIO ₄	48

5	Aufklärung der Stereozentren im Diol-Segment über Metathese-Abbau	52
5.1	Abbau von Cruentaren B – Bisacetal (26) durch Cross-Metathese	52
5.1.1	Relative Konfiguration des Diol-Fragments 50	54
5.2	Retrosynthese von Diol-Fragment 50	55
5.3	Synthese der Seitenkette 54	57
5.4	Synthese von Fragment 50	59
5.4.1	SAMP-Alkylierung	59
5.4.2	Aldol-Reaktion	60
5.4.3	Syn-Reduktion und Acetalisierung	61
5.4.4	GRIECO-Eliminierung	62
5.5	Übersicht über die Synthese des terminalen Diolefins 69	66
5.6	Bestimmung der absoluten Konfiguration von Diol-Fragment 50	67
6	Aufklärung der Stereozentren im Lacton-Segment.....	69
6.1	Anwendung der MOSHER-Methode	69
6.2	Derivatisierung des Lacton-Fragments 27a	73
6.3	Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration von C-10	74
6.4	Absolute Konfiguration aller Stereozentren von Cruentaren	76
7	Röntgenstrukturanalyse	77
7.1	Ethylen-Cross-Metathese mit Cruentaren A (9)	77
7.1.1	Bestimmung der Konfiguration der Doppelbindungen $\Delta^{12,13}$ und $\Delta^{20,21}$	79
7.2	Kristallisation von 21,22-seco-Cruentaren A (78)	81
8	Derivatisierung von Cruentaren A	84
8.1	Derivatisierungen der Hydroxygruppen	85
8.2	Acetalisierungen	87
8.3	Reaktionen an den Doppelbindungen	88
8.3.1	Epoxidierung	88
8.3.2	Cross-Metathese-Versuche	89
8.3.3	Hydrierung von Cruentaren A (9)	92
8.4	Biologische Aktivität der Cruentaren-Derivate	94

9	Derivatisierung von Apicularen über Ethylen-Cross-Metathese.....	96
9.1	Cross-Metathese von Apicularen A (2) mit Ethylen	96
9.2	Biologische Aktivität der Apicularen-Derivate	99
10	Zusammenfassung.....	101
11	Experimenteller Teil	103
11.1	Allgemeine Methoden, Geräte und verwendete Hilfsmittel.....	103
11.2	Beschreibung der Versuche	107
12	Literaturverzeichnis.....	159

Anhang: Stereodarstellungen der Kristallstruktur von 21,22-seco-Cruentaren A (78)

Abkürzungen:

Bn	-	Benzyl
CDCl ₃	-	Deuteriochloroform
COSY	-	Correlated spectroscopy
CSA	-	10-Camphersulfonsäure
d-	-	Deutero-
DCI	-	Direkte chemische Ionisation
de	-	Diastereomerenüberschuß
DEAD	-	Azodicarbonsäurediethylester
DIBAL-H	-	Diisobutylaluminiumhydrid
DMP	-	Dess-Martin-Periodinan
DMSO	-	Dimethylsulfoxid
EDCI	-	(1-[3-Dimethylamino]propyl)-3-ethylcarbodiimid
EE	-	Ethylacetat
ee	-	Enantiomerenüberschuß
eq	-	Equivalent(e)
GC	-	Gaschromatographie
h	-	Stunde
HOBt	-	1-Hydroxybenzotriazol
HPLC	-	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
IC ₅₀	-	Inhibition concentration 50%
IR	-	Infrarot
Kat.	-	Katalysator
LDA	-	Lithiumdiisopropylamin
LSM	-	Lösungsmittel
m-CPBA	-	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Mes	-	Mesityl
NOE	-	Nuclear Overhauser Effect
MMPP	-	Magnesiummonoperoxyphthalat
MS	-	Massenspektrometrie
NBS	-	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NMO	-	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	-	Nuclear Magnetic Resonance
PMP	-	<i>p</i> -Methoxyphenol
ppm	-	parts per million
PPTS	-	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
p-TsOH	-	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
ROESY	-	Rotating frame nuclear overhauser effect spectroscopy
R _t	-	Retentionszeit
RT	-	Raumtemperatur
SAMP	-	(<i>S</i>)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin
TBDMS	-	tert-Butyl-dimethylsilyl
TFAA	-	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	-	Tetrahydrofuran
UV	-	Ultraviolett

1 Einleitung

1.1 Wirkstoffe aus der Natur und ihre Chiralität

Seit jeher haben sich Menschen für Naturstoffe und deren Wirkungen interessiert. Besonders höhere Pflanzen als Quelle von Arzneistoffen haben traditionell eine große Bedeutung, wie z.B. die Verwendung des Milchsafte von Schlafmohn (*Papaver somniferum*) zu Narkosezwecken durch Benediktinermönche Irlands^[1] oder der Gebrauch der Rinde des Cinchona-Baumes als fiebersenkendes Mittel zu Beginn des 17. Jahrhunderts bei den Indianern Südamerikas.^[2] Mit der Entdeckung des Antibiotikums Penicillin aus *Penicillium notatum* 1928 rückten zusätzlich Mikroorganismen als Arzneistoffquellen mit in den Vordergrund. Die Bekämpfung vieler bis dahin tödlicher Infektionskrankheiten wurde erst durch die Entdeckung antibiotisch aktiver bakterieller oder pilzlicher Naturstoffe ermöglicht.

Auch bei der heutigen Wirkstoffforschung, der verschiedene Strategien wie klassische Synthese, Molecular Modelling-Methoden, Kombinatorik und gentechnische Verfahren zur Verfügung stehen, nehmen besonders im Sektor Arzneimittel und Pflanzenschutz Naturstoffe eine herausragende Stellung ein.^[3] Etwa ein Drittel der zur Zeit verfügbaren kommerziellen Arzneistoffe besteht aus Naturstoffen oder wurde auf Grund von Leitstrukturen aus der Natur entwickelt.^[4] Das Auftreten von Resistenzen durch häufige und intensive Anwendung von Antibiotika und die Existenz zahlreicher auch heute noch schlecht oder gar nicht therapierbarer Krankheiten wie Krebs oder AIDS machen eine kontinuierliche Suche nach neuen biologisch aktiven Wirkstoffen notwendig.

Das wesentliche Merkmal von Naturstoffen ist neben dem Auftreten von komplexen Strukturen mit zahlreichen Funktionalitäten das Vorkommen von Stereozentren. Naturstoffe treten diastereomeren- und enantiomerenrein auf, weshalb sie auch als „chiral pool“ für chirale Synthesen genutzt werden.^[5]

Chiralität ist zwar keine zwingende Voraussetzung für biologische Aktivität, doch gibt es viele bioaktive Substanzen, deren beobachtete Wirkung oder Eigenschaft eng mit der absoluten Konfiguration zusammenhängt. Bereits 1886 konnte PIUTTI nachweisen, dass der unterschiedliche Geschmack von (*R*)- und (*S*)-Asparagin (*R*: geschmacklos, *S*: süß) von Molekülen hervorgerufen wird, die identische chemische Eigenschaften besitzen, deren Drehwerte sich aber im Vorzeichen unterscheiden.^[3,6] Die Kenntnis der absoluten

Konfiguration von Wirkstoffen ist von entscheidender Bedeutung, denn auch pharmakologisch können Enantiomere völlig unterschiedliche Wirkungen aufweisen, wie schon 1926 von CUSHNY am Beispiel von (-)-Atropin und (-)-Epinephedrin beschrieben wurde.^[3,7] Bei der Entwicklung von Pharmazeutika werden deshalb mehr Einzel-Enantiomere als Racemate auf den Markt gebracht, 1996 waren es 55 % enantiomere, 15 % racemische und 30 % achirale Wirkstoffe.^[3]

Im Pflanzenschutzsektor dienen Naturstoffe oft als Ausgangsmaterial zur Leitstrukturfindung. Mit synthetischen Strukturanaloga, die oft einfacher und billiger in der Herstellung sind, gelangen zum Teil vielfache Wirkungssteigerungen und Verbesserungen der Eigenschaften. Dies ist besonders am Beispiel der Pyrethroide gezeigt worden. Das natürliche Insektizid Pyrethrin I aus *Crysanthemum cinerariaefolium* ist photolabil; das Derivat (1*R*,*cis*)-*S*-Cypermethrin ist photostabil und 340mal wirksamer als Pyrethrin (Abb. 1).^[3] Auch hier zeigt sich die Bedeutung der Stereochemie: Wird die Konfiguration am α -Cyanbenzylester von *S* nach *R* umgedreht, so sinkt die biologische Wirksamkeit wieder um denselben Faktor ab!

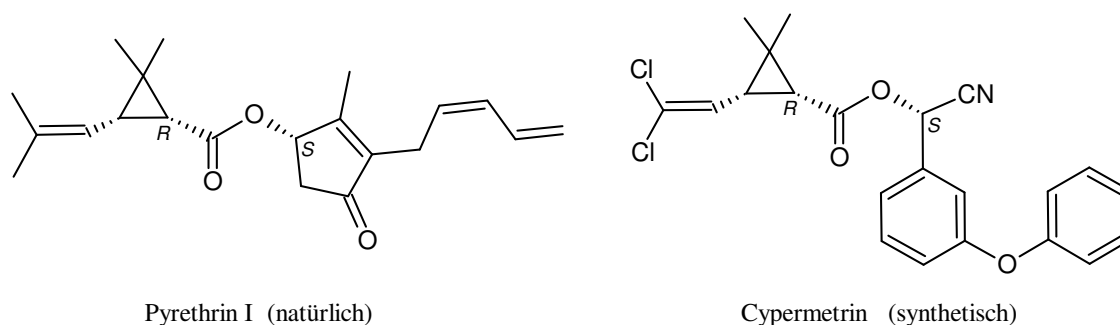


Abb. 1: Pyrethroide: Pyrethrin I und synthetisches (1*R*, *cis*)-*S*-Cypermethrin

Auch auf dem Pflanzenschutzsektor treten zunehmend Resistenzen von Pilzen und Insekten gegen etablierte Wirkstoffe auf, so dass auf diesem Gebiet die Suche nach neuen Wirkstoffen ebenfalls unumgänglich ist.

Als biogene Quellen für die Suche nach neuen Wirkstoffen für Medizin und Pflanzenschutz stehen heute Pflanzen und Mikroorganismen im Vordergrund. Aber auch weitere Naturstoffquellen wie Meeresorganismen oder Tiere (Spinnen, Schlangen etc.) werden in die Wirkstoffsuche mit einbezogen. Gegenüber Pflanzen und Tieren bieten Mikroorganismen den Vorteil der einfacheren Kultivierung und damit der Produktion im Labor.^[1]

Bei den Mikroorganismen stellen Myxobakterien eine reiche Quelle für Sekundärmetabolite dar. Sie sind gram-negative, gleitende Bodenbakterien, die in allen Klimazonen und

Vegetationsbereichen gefunden wurden, besonders zahlreich in halbtrockenen und warmen Regionen.^[8] In einem Forschungsprogramm der GBF wurden in den letzten 25 Jahren über 100 unterschiedliche Grundstrukturen und 500 Strukturvarianten isoliert und charakterisiert. Besonders die Gattung *Sorangium*, die sich durch celluloseabbauende Fähigkeit von den anderen Myxobakterien unterscheidet, liefert viele biologisch wirksame Sekundärmetabolite, darunter antifungisch wirkende Substanzen wie Ambruticin, isoliert 1977 aus *Sorangium (Polyangium) cellulorum var fulvum*,^[9] und cytotoxisch wirkende Substanzen wie Epothilon, isoliert 1996 aus *Sorangium cellulorum (Soce90)*,^[10] dessen Derivate sich als Cytostatika mittlerweile im fortgeschrittenen klinischen Test befinden.^[11]

1.2 Die Gruppe der Salicylihalamide

1997 isolierten BOYD et al. aus einem marinen Schwamm *Halicona* das Makrolacton vom Salicylat-Typ Salicylihalamid A (**1**) und in geringer Menge dessen 17-Z-Isomer Salicylihalamid B (**1b**).^[12] Ein ähnlich strukturierter Makrozyklus wurde 1998 von KUNZE und JANSEN aus einem Myxobakterium Genus *Chondromyces* isoliert und nach dem Erzeugerstamm *C. apiculatus* Apicularen (**2**) genannt (Abb. 2).^[13]

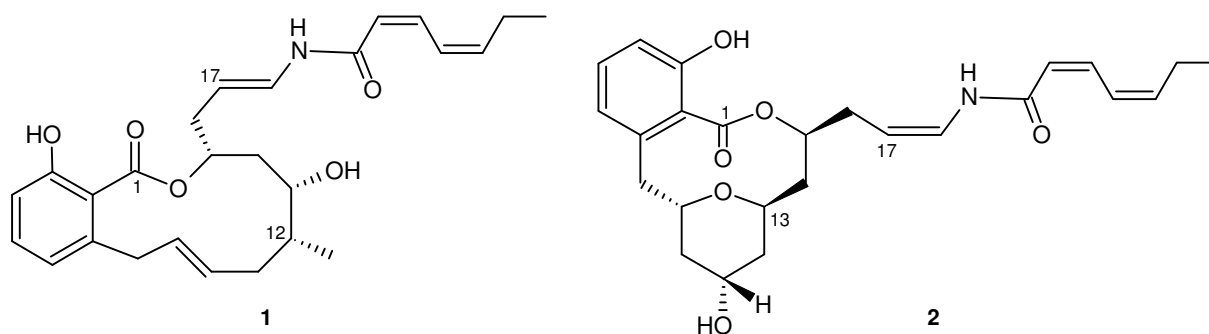


Abb. 2: Vertreter der Gruppe der Salicylihalamide: Salicylihalamid A (**1**), Apicularen A (**2**)

Bis heute wurden 14 Substanzen mit dieser neuen Benzolacton-Enamid-Struktur veröffentlicht und diese Klasse nach dem ersten Vertreter Salicylihalamide genannt, darunter neben Salicylihalamid (**1**) und Apicularen (**2**) auch Oximidin (**3**) und Lobatamid (**4**) (Abb. 3).

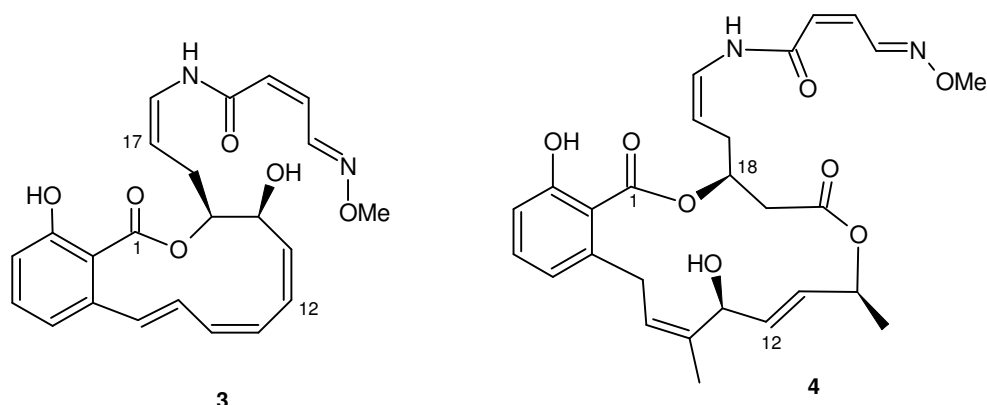


Abb. 3: Oximidin II (**3**) und Lobatamid A (**4**), zwei weitere Vertreter der Salicylihalamide

Gemeinsame Strukturmerkmale sind a) die *o*-Hydroxybenzoylgruppe (Salicylsäure), b) eine Enamid-Seitenkette und c) ein Linker von variabler Länge, der a) und b) über einen Lactonring verbindet.^[14] Die biologische Wirkung der Salicylihalamide beruht auf der spezifischen Hemmung von Säugetier-V-ATPasen, was zu hohen cytotoxischen Wirkungen führt.^[14]

Andere Makrolide, die den Salicylihalamiden ähneln, aber ein anderes Substitutionsmuster am Aromaten und keine Seitenkette besitzen, sind (-)-Zearalenon (**5**), Radiciol (**6**) und Monocillin (**7**) (Abb. 4).^[15] Verbindung **5** zeigte anabole, östrogene und antibakterielle Aktivität, **6** und **7** haben eine breite antifungische und antibiotische Wirkung, **7** zeigt außerdem Antitumor-Eigenschaften.

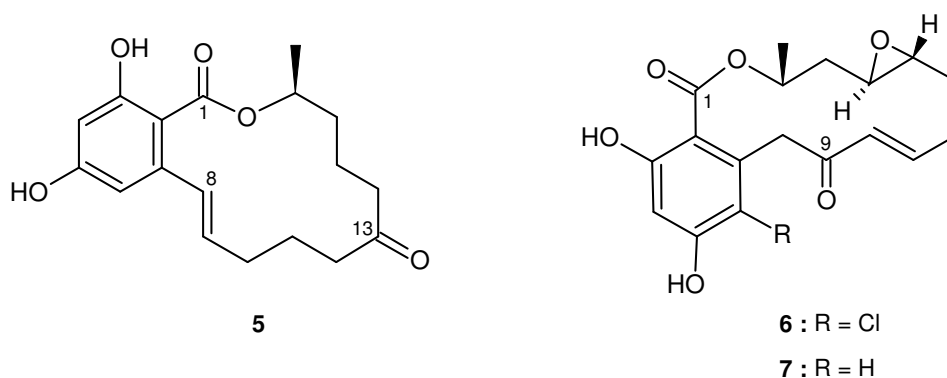


Abb. 4: Weitere Verwandte der Salicylihalamide
 (-)-Zearalenon (**5**), Radicicol (**6**), Moncillin (**7**)

Für Salicylihalamide wurden zahlreiche Totalsynthesen und synthetische Analoga beschrieben.^[15]

Alle bisher publizierten Totalsynthesen für Salicylihalamid A (**1**) beinhalten als Schlüsselschritt die Ringschlussmetathese. Die generelle Syntheseroute führt über Veresterung unter MITSUNOBU-Bedingungen eines Salicylsäurederivates (**A**) mit enantiomerenreinem Alkohol (**B**), anschließende Ringschlussmetathese und Einführung der Enamid-Seitenkette (Abb. 5).^[15]

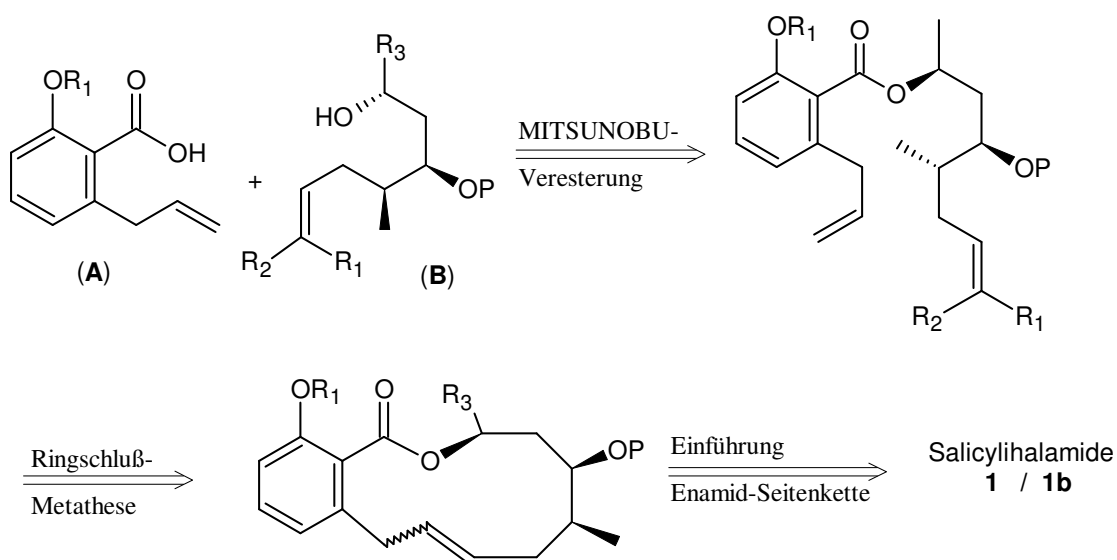


Abb. 5: Generelle Syntheseroute zu Totalsynthesen von Salicylihalamiden

Apicularen A (**2**) unterscheidet sich von den übrigen Salicylihalamiden dadurch, dass es im Makrozyklus einen Pyranring enthält. Bis heute wurden vier Totalsynthesen und zusätzlich

einige formale Totalsynthesen publiziert. Die erste enantioselektive Totalsynthese gelang DE BRABANDER et al. 2001.^[16] Sie bauten den Pyranring mittels einer chiral katalysierten Hetero-Diels-Alderreaktion auf und schlossen den Makrozyklus über Lactonisierung, was zu Schlüsselintermediat (**8**) führte; anschließend wurde die Enamid-Seitenkette an **8** synthetisiert (Abb. 6).

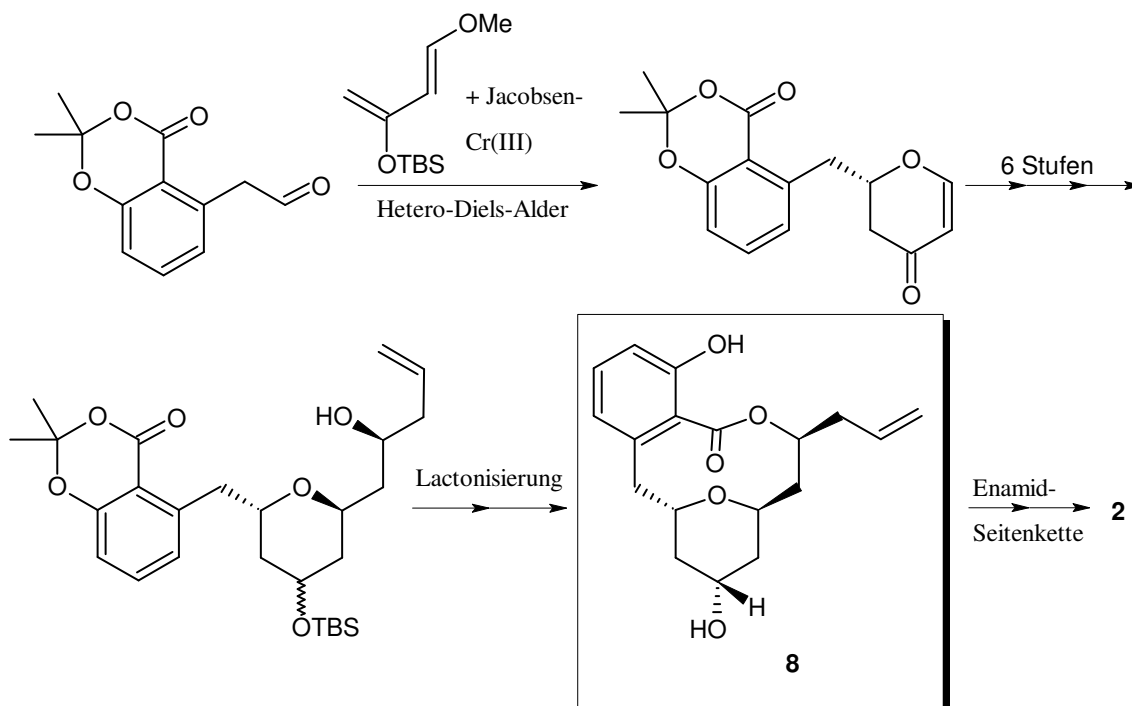


Abb. 6: Totalsynthese von Apicularen A (**2**) nach De BRABANDER^[16]

NICOLAOU et al. synthetisierten 2002 ebenfalls Intermediat **8**, jedoch gelang es nicht, daran die Seitenkette aufzubauen, so daß sie auf einer anderen Syntheseroute das Molekül zuerst mit Enamid-Seitenkette synthetisierten und die Makrolactonisierung zum Schluß durchführten.^[17]

2003 publizierten NICOLAOU et al. eine weitere Totalsynthese, bei der der Weg über Intermediat (**8**) wieder aufgegriffen wurde und mit anderen Reaktionen zum Aufbau der Enamid-Seitenkette auch zur Totalsynthese von Apicularen führte.^[18]

Die aktuellste Totalsynthese wurde 2004 von PANEK und SU veröffentlicht. Sie bauten den Pyranring ebenfalls über einen [4+2]-Ringschluß auf und gelangten in 18 Schritten zu Intermediat (**8**) in geschützter Form (3-OH als OMOM / 11-OH als OBn).^[19] Die Enamid-Seitenkette wurde daran anschließend in fünf Stufen aufgebaut.

Intermediat (**8**) wurde im Zuge formaler Totalsynthesen auch von TAYLOR et al.^[20] und RIZZACASA et al.^[21] auf verschiedenen Synthesewegen hergestellt.

1.2.1 Cruentaren

An der GBF wurde 1997 in einer Bodenprobe aus der Sage-Buschsteppe in Arizona ein kultivierbares Myxobakterium gefunden, das eine untypische, auffallend rote Pigmentierung zeigt. Der Produktions-Stamm wurde mit Ha r1 und die Bakterien mit *Byssophaga cruenta nov. Comb.* bezeichnet. Die Bakterien konnten auf Hefeagar mit Filterpapierstücken kultiviert werden, wobei die Cellulose vollständig abgebaut wurde.^[22]

In einem Screening auf antibakterielle und antifungische Aktivität fiel dieser Stamm durch gute Aktivität auf und wurde chemisch bearbeitet. Dies führte unter anderem zur Isolierung zweier isomerer Substanzen mit benzannelierten Lactonen, die sich der Klasse der Salicylhalamide zuordnen ließen. Nach ihrer biologischen Herkunft wurden sie mit Cruentaren A und B bezeichnet.

Aus den spektroskopischen Daten wurden von STEINMETZ et al. die folgenden Konstitutionsformeln ermittelt.^[22]

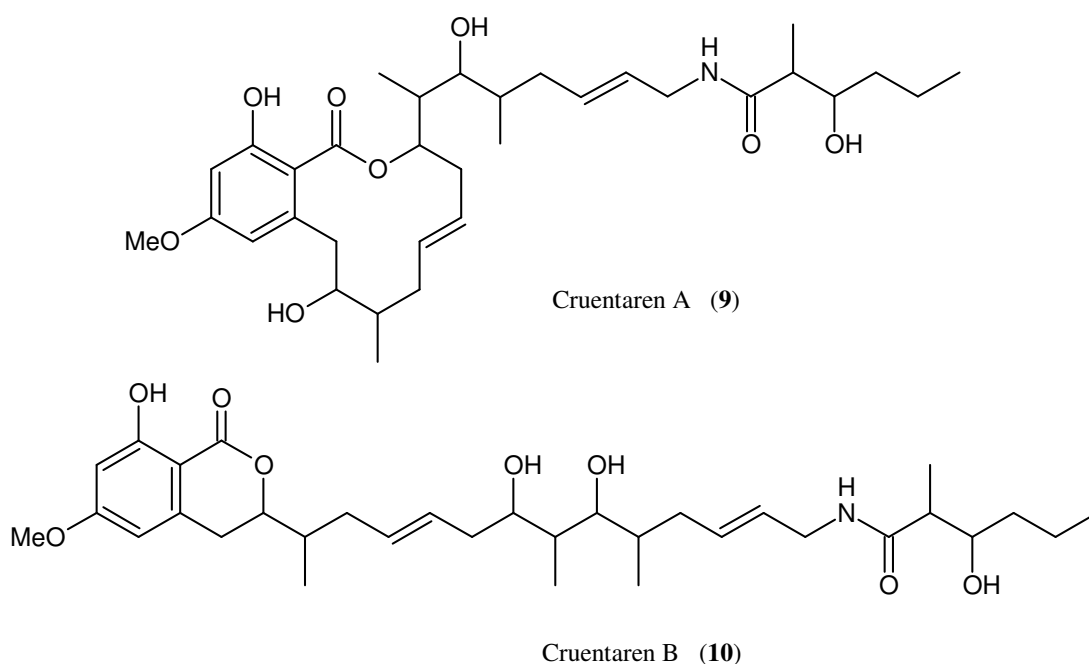


Abb. 7: Konstitutionsformeln (Strukturvorschlag) von Cruentaren A (9) und B (10) nach STEINMETZ^[22]

Im Unterschied zu anderen Salicylihalamiden liegt bei Cruentaren A (**9**) die in der Seitenkette befindliche Säureamid-Funktion nicht als Enamid vor; die Doppelbindung ist durch eine Methylengruppe von der Säureamidfunktion getrennt.

Cruentaren B (**10**) schien zunächst eine natürliche Nebenkomponente zu sein, aber es lag die Vermutung nahe, dass es sich um ein Artefakt handelt, das durch Umlactonisierung von Cruentaren A (**9**) bei der Fermentation entstanden ist, da hierbei der pH-Wert zeitweilig auch schwach basisch gewesen sein könnte.^[23]

Die Umlactonisierung könnte durch einen Angriff der 9-Hydroxygruppe an den C1-Carbonyl-Kohlenstoff eingeleitet werden, wobei der Makrolactonring in ein stabiles Sechsringlacton umgewandelt wird (Abb. 8).

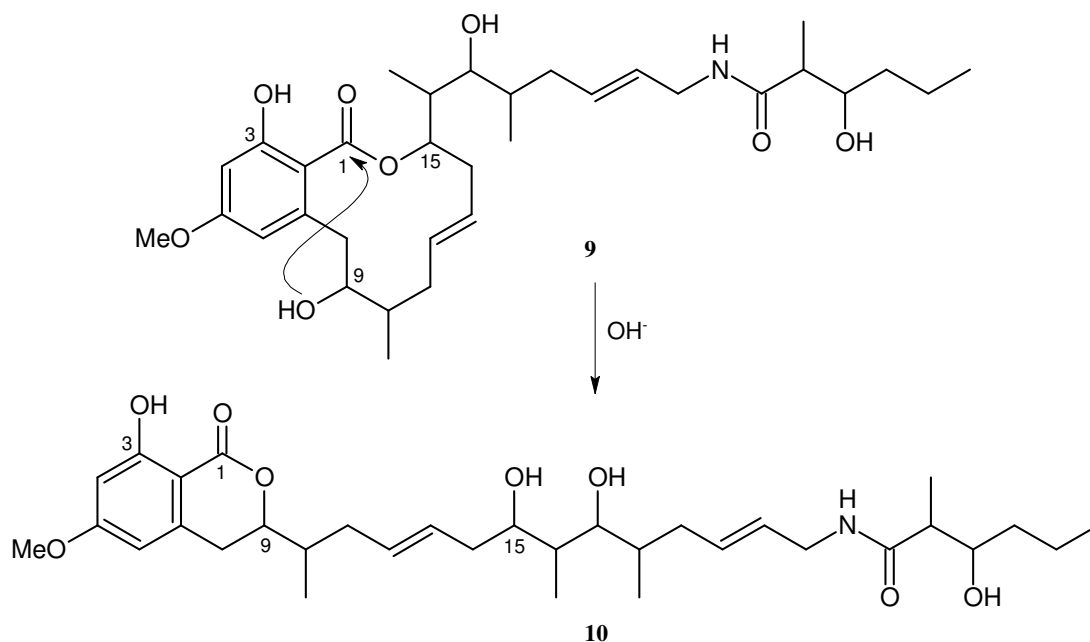


Abb. 8: Umwandlung von Cruentaren A (**9**) in Cruentaren B (**10**)

Untersuchungen zur biologischen Aktivität ergaben, dass Cruentaren A (**9**) das Wachstum einiger Pilze und Hefen, wie z.B. *Saccharomyces cerevisiae*, *Mucor hiemalis* und *Candida albicans* hemmt. Außerdem zeigte Cruentaren A (**9**) starke cytotoxische Aktivität bei verschiedenen menschlichen und tierischen Zelllinien, wie z.B. bei der Maus L929 Zellkultur.^[22] Cruentaren B (**10**) zeigte keine antifungische und nur sehr schwache cytotoxische Wirkung.

Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Cruentaren A (**9**) werden aktuell bearbeitet.^[24] Ein Test mit **9** als V-ATPase Inhibitor von HUSS et al. zeigte nur sehr schwache Aktivität.^[25]

1.3 Aufgabenstellung

Für Cruentaren A (**9**) und B (**10**) sind bisher nur ihre Konstitutionen bekannt. Es gibt noch keine Kenntnisse über absolute Konfiguration oder Konformation in Lösung oder Kristall. Daher sollten die zur vollständigen Strukturaufklärung benötigten Konfigurationen der acht Stereozentren in Cruentaren A (**9**) und B (**10**) aufgeklärt werden.

Ein Teilaspekt sollte sich darüber hinaus mit der Ermittlung des Pharmakophors von Cruentaren A (**9**) beschäftigen. Hierzu sollten Derivate hergestellt werden, die sowohl die Seitenkette als auch den Makrozyklus von Cruentaren A (**9**) betreffen. Als weiteren Vertreter der Gruppe der Salicylihalamide bot es sich an, das über eine Fermentation zugängliche Apicularen A (**2**) ebenfalls mittels Derivatisierung zu untersuchen, um auch hier Aussagen über die Struktur-Wirkungsbeziehung treffen zu können.

1.4 Nomenklatur und Bezifferung

Naturstoffe erhalten gewöhnlich einen Trivialnamen, der aus der biologischen Herkunft und / oder aus charakteristischen Strukturelementen abgeleitet ist. Der Name Cruentaren wurde aus dem Bakteriennamen *Byssophaga cruenta* abgeleitet. Die Bezifferung von Cruentaren A (**9**) erfolgte wie durch STEINMETZ et al. eingeführt, beginnend mit dem Lacton-Kohlenstoff, analog dem Apicularen:

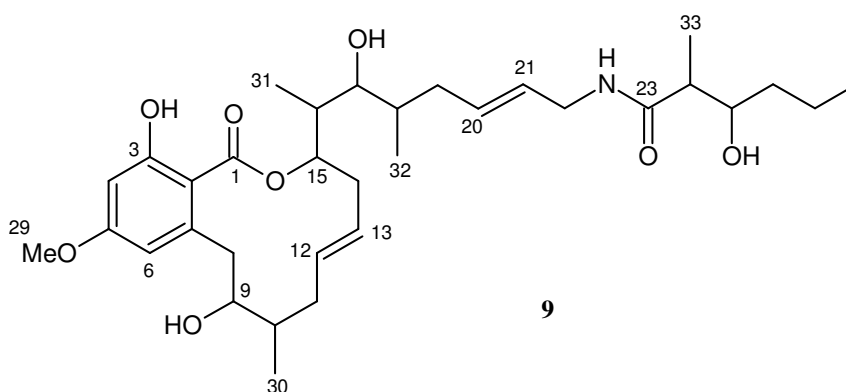


Abb. 9: Bezifferung von Cruentaren A (**9**)

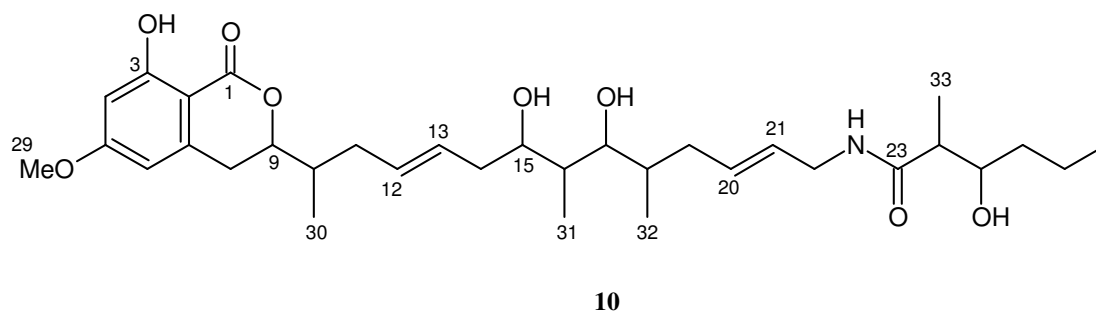


Abb. 10: Bezifferung von Cruentaren B (**10**)

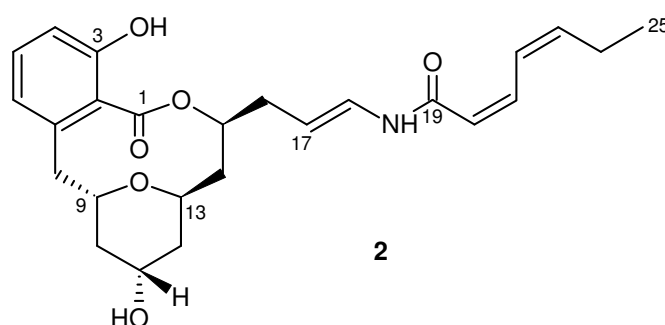


Abb. 11: Bezifferung von Apicularen A (**2**)

Derivate von Cruentaren A (**9**) und B (**10**) sowie von Apicularen A (**2**) wurden, wie bei Naturstoffen allgemein üblich, nicht nach IUPAC-Nomenklatur bezeichnet, da dies zu sehr unübersichtlichen Namen führt. Das Derivat erhält als Stamm den Namen des zugrunde liegenden Naturstoffs (Cruentaren A oder B bzw. Apicularen), wobei Art und Position der Änderungen in entsprechenden Präfixen und Suffixen angegeben werden.

Die Bezifferung der Kohlenstoffatome der Naturstofffragmente und Synthesefragmente erfolgt in dieser Arbeit der Übersicht und Vergleichbarkeit halber ebenfalls nicht nach IUPAC-Regeln, sondern richtet sich nach dem sukzessiven Aufbau der Moleküle in ihrer Synthesefolge, so dass bei aufeinanderfolgenden Syntheseschritten neu hinzukommende Kohlenstoffe aufsteigend durchnummeriert werden.

2 Vorgehensweise

Ein bestimmender Faktor bei der Überlegung zu allen Vorgehensweisen war der stark begrenzte Vorrat an Naturstoff Cruentaren A (**9**).

Als ersten Schritt zur Aufklärung der absoluten Konfiguration wäre somit die Ermittlung der relativen Konfigurationen anhand von NMR-Spektren und den darin enthaltenen Kopplungskonstanten geeignet. Allerdings war dies weder bei Cruentaren A (**9**) noch B (**10**) aufgrund von erheblichen Signal-Überlagerungen möglich. Das Molekül mußte demnach in Fragmente zerlegt und die einzelnen Stereozentren separat aufgeklärt werden. Hierfür war Cruentaren B (**10**) besser geeignet als Cruentaren A (**9**), da es ein lineares Molekül darstellt, das an den Doppelbindungen in drei Segmente ähnlicher Größe unterteilt werden kann (Abb. 12).

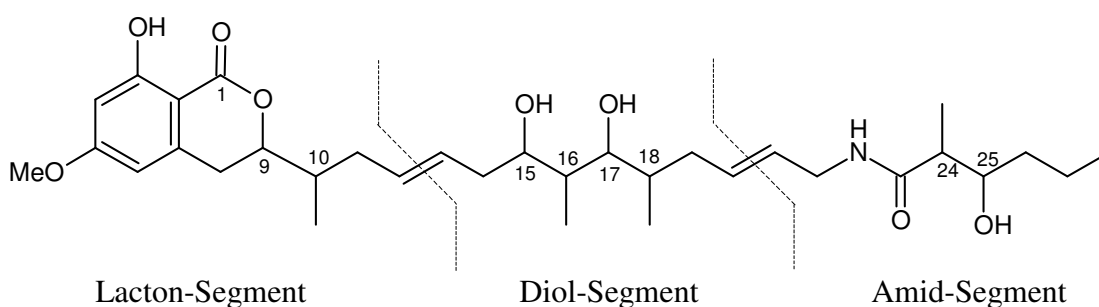


Abb. 12: Segmenteinteilung von Cruentaren B (**10**)

Die acht Stereozentren sind unterschiedlich auf die Segmente aufgeteilt: Im Lacton-Segment befinden sich zwei Zentren (C-9, C-10), das Diol-Segment enthält vier benachbarte Stereozentren (C-15 bis C-18) in einer Polypropionateinheit, und das Amid-Segment weist wiederum zwei Zentren (C-24, C-25) auf.

Cruentaren A (**9**) ließ sich durch Reaktion in methanolischer Lösung mit 1N Salzsäure bei 45°C über Nacht fast quantitativ in Cruentaren B (**10**) umwandeln. Nach Extraktion wurde in 98 % Ausbeute reines Cruentaren B (**10**) erhalten.

Die im **Amid-Segment** an C-23 befindliche Säureamid-Funktion bot die Möglichkeit der sauren Spaltung. Damit würde dieser Teil als α -Methyl- β -hydroxy-hexansäure vom Rest des Moleküls abgeschnitten. Diese niedermolekulare Säure ließe sich gut in derivatisierter Form

mittels Gaschromatographie nachweisen. Da diese Methode mit besonders geringen Substanzmengen auskommt, bot es sich aufgrund der knappen zur Verfügung stehenden Menge an Cruentaren A (**9**) an, die Arbeit mit der Aufklärung dieses Amid-Segmentes zu beginnen. Die zwei Stereozentren dieses Segmentes implizierten nur vier mögliche Stereoisomere, die zum Vergleich zu synthetisieren wären.

Für den mittleren Molekülteil, das **Diol-Segment**, fand sich in der Literatur eine Möglichkeit, anhand von ^{13}C -NMR-Verschiebungen eine Aussage zur wahrscheinlichsten relativen Konfiguration solcher Polypropionateinheiten zu erhalten. Dies sollte die Anzahl der möglichen Isomere dieses mit vier asymmetrischen Kohlenstoffen in Folge stereochemisch umfangreichsten Segmentes einschränken. Eine Synthese der wahrscheinlichsten Diastereomere in enantiomerenreiner Form sollte im Vergleich (NMR, Drehwert) mit dem Naturstoff-Fragment die absolute Konfiguration dieser vier Zentren erbringen. Die Separation des Diol-Segmentes sollte über eine Spaltung an den Doppelbindungen (gestrichelte Linie in Abb. 12) erhalten werden.

Der verbleibende Molekülteil, das **Lacton-Segment**, enthält zwei Stereozentren; an C-9 befindet sich eine als Lacton veresterte Hydroxygruppe, die durch Öffnung dieses Ringes freigesetzt werden sollte. Damit böte sich die Möglichkeit einer Aufklärung über die etablierte MOSHER-Methode. Für das benachbarte Stereozentrum an C-10 könnten NMR-Methoden eine Aussage zur relativen Konfiguration zu C-9 ermöglichen, da in diesem kleinen Fragment nur wenige aliphatische Protonen vorhanden sind, so dass diese vermutlich gut separiert im NMR erscheinen.

Derivatisierungen von Cruentaren A (**9**) zur Ermittlung der Struktur-Wirkungsbeziehung sind an verschiedenen funktionellen Gruppen von Cruentaren A (**9**) denkbar. Es bieten sich die Hydroxygruppen unter anderem zur Veresterung und die Doppelbindung zur Hydrierung oder Epoxidierung an.

Bei Apicularen A (**2**) bieten sich ebenfalls besonders die drei Doppelbindungen in der Seitenkette zur Derivatisierung an.

3 Aufklärung der Stereozentren im Amid-Segment von Cruentaren

3.1 Synthesemöglichkeiten der vier Stereoisomere

Die zwei Stereozentren an C-24, C-25 im Amid-Segment ergeben vier mögliche Stereoisomere für die aus der sauren Spaltung entstehenden α -Methyl- β -hydroxyhexansäure: Zwei *syn*-Isomere (**11**, **12**) und zwei *anti*-Isomere (**13**, **14**) (Abb. 13).

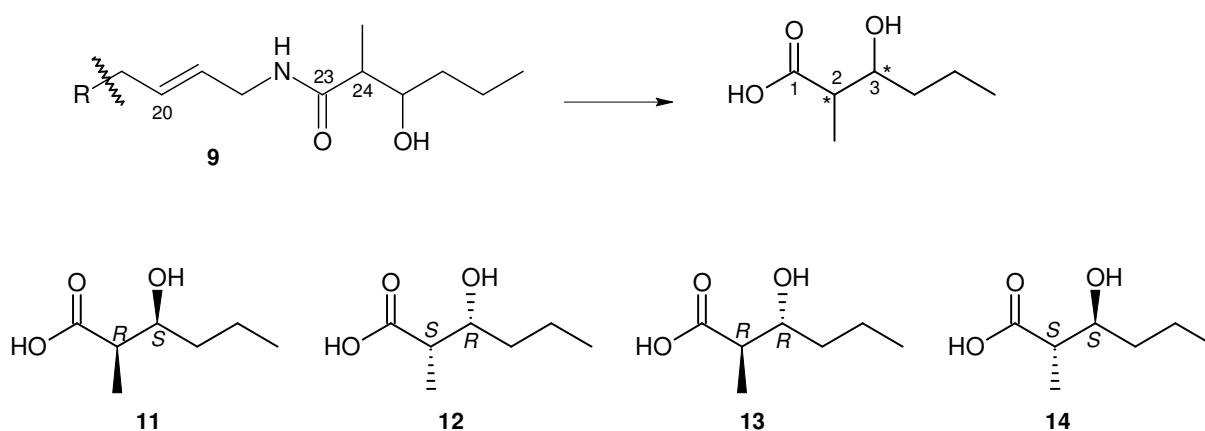


Abb. 13: Saure Hydrolyse von **9** und mögliche Stereoisomere **11** bis **14**

Es bieten sich verschiedene Möglichkeiten der selektiven Synthese von β -Hydroxysäuren an. In der Literatur findet sich z.B. der Einsatz von Bäckerhefe als enantioselektives Reagenz zur Reduktion von α -Methyl- β -ketoestern, wobei die *syn*-Produkte ($2R$, $3S$) mit hohen Diastereo- und Enantioselektivitäten erhalten werden.^[26] Beim Versuch der Umsetzung von 2-Methyl-3-oxo-hexansäureethylester mit Bäckerhefe konnten die entstandenen Produkte jedoch nicht von den Lipiden aus der Hefe abgetrennt werden.

Eine naheliegende Möglichkeit bietet die selektive Aldol-Reaktion. Hierfür finden sich in der Literatur viele Beispiele sowohl für die selektive Synthese der *syn*- als auch der *anti*-konfigurierten Produkte. Prinzipiell gibt es reagenz-kontrollierte Reaktionen, bei denen chirale Enolate mit achiralen Aldehyden zur Reaktion gebracht wurden, aber auch katalytisch asymmetrische Reaktionen wie die MUKAIYAMA-Aldol-Variante, bei der Zinn-Komplexe mit chiralen Aminen zur Enolbildung eingesetzt werden.^[27]

3.2 Synthese der *syn*-Aldol-Produkte 11 und 12

Eine vielfach eingesetzte Variante stellt die asymmetrische Aldolreaktion nach EVANS dar,^[28] bei der das *Z*-Enolat einer chiralen Carbonyl-Verbindung gebildet und dies anschließend mit einem Aldehyd umgesetzt wird.

Um *syn*-Selektivität im Produkt zu erreichen, muß das Enolat in *Z*-Konfiguration vorliegen. EVANS et al. fanden, dass *N*-Propionyl-2-oxazolidinone mit Lithiumamiden oder Di-*n*-butylboryltrifluormethansulfonat (*n*-Bu₂BOTf) und Triethylamin hoch stereoselektiv *Z*-Enolate bilden (Abb. 14).^[28,29]

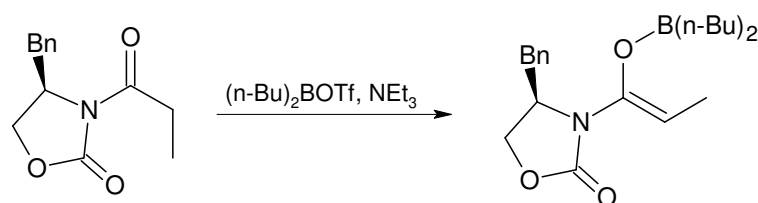


Abb. 14: Selektive Bildung des *Z*-Enolats des *N*-Propionyl-Evans-Auxiliars

Die *syn*-Diastereoselektivität bei der anschließenden Addition eines Aldehyds kann mit dem Zimmermann-Traxler-Modell erklärt werden: Bei der Reaktion des Aldehyds (hier Butyraldehyd) mit dem *Z*-Enolat bildet sich ein sechsgliedriger Übergangszustand in Sesselkonformation aus. Bei axialer Positionierung der Alkylkette des Aldehyds käme es zu einer Destabilisierung dieses Übergangszustands aufgrund der 1,3-diaxialen Wechselwirkung mit dem voluminösen Evans-Auxiliar-Rest. Die äquatoriale Ausrichtung der Alkylkette des Aldehyds ist somit begünstigt, woraus das *syn*-Aldolprodukt resultiert (Abb. 15).^[30]

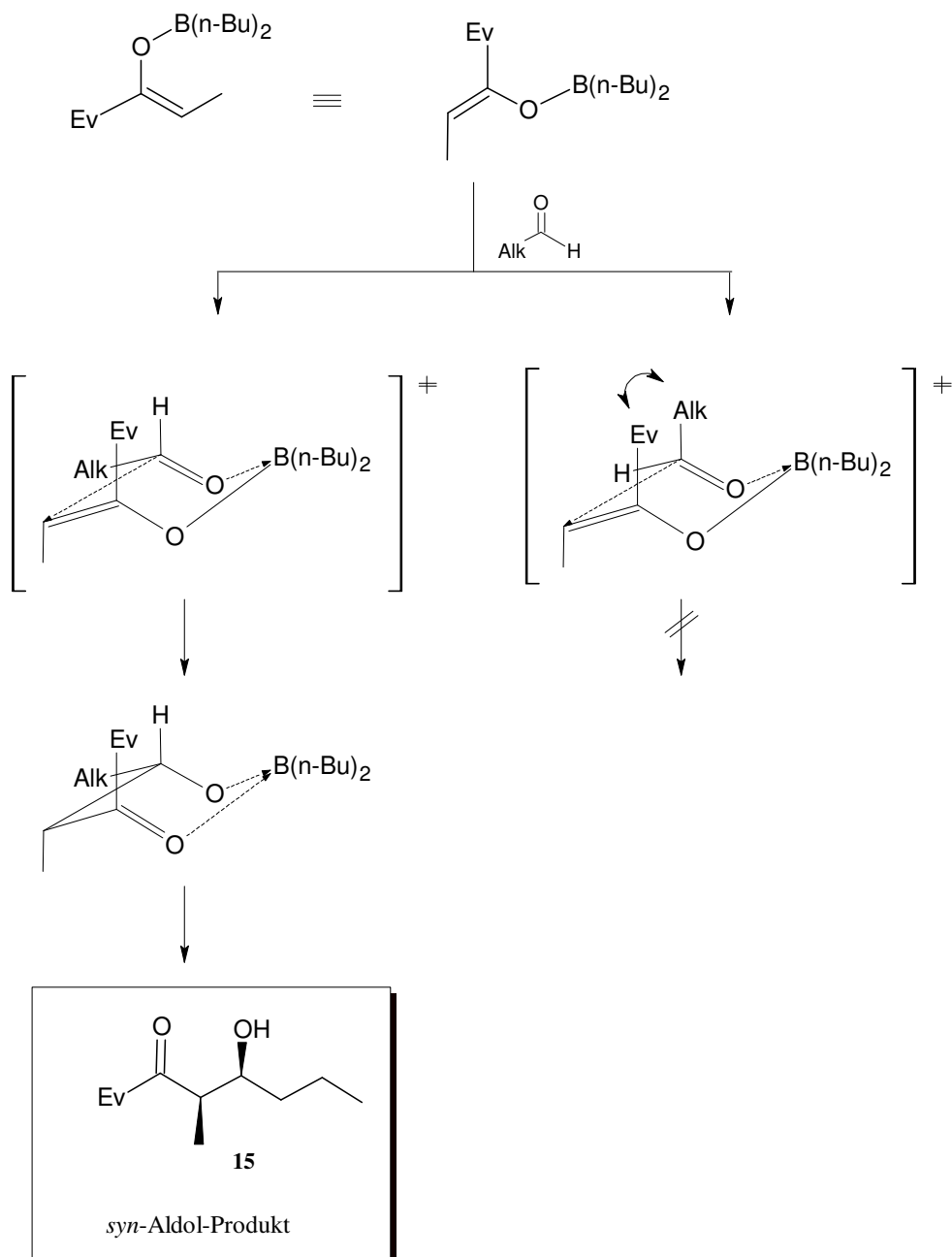


Abb. 15: Zimmermann-Traxler-Modell zur Erklärung der *syn*-Selektivität der Aldolreaktion eines *Z*-Enolats des Evans-Auxiliars mit einem Aldehyd
 Ev = Evans-Auxiliar, Alk = Alkylrest = C_3H_7

Die Enantioselektivität wird durch das im Evans-Auxiliar eingebrachte Stereozentrum bestimmt (Abb. 16).^[31] Das Auxiliar kann zwei mögliche Konformationen im Übergangszustand einnehmen. Im Rotamer **I** ist der Angriff der Enolat-Doppelbindung von der *si*-Seite (von vorne) durch die Benzylgruppe gehindert (**Ib**) und ein Angriff von hinten (*re*-Seite) ergäbe eine sterisch ungünstige Lage von Methyl- und Benzylgruppe im Borkomplex **Ia**.

Ausgehend von Rotamer **I** kann der Angriff nur von der si-Seite (von vorne) erfolgen, da die Benzylgruppe die re-Seite (**IIa**) sterisch abschirmt. Es wird somit enantioselektiv Produkt **IIb** gebildet.

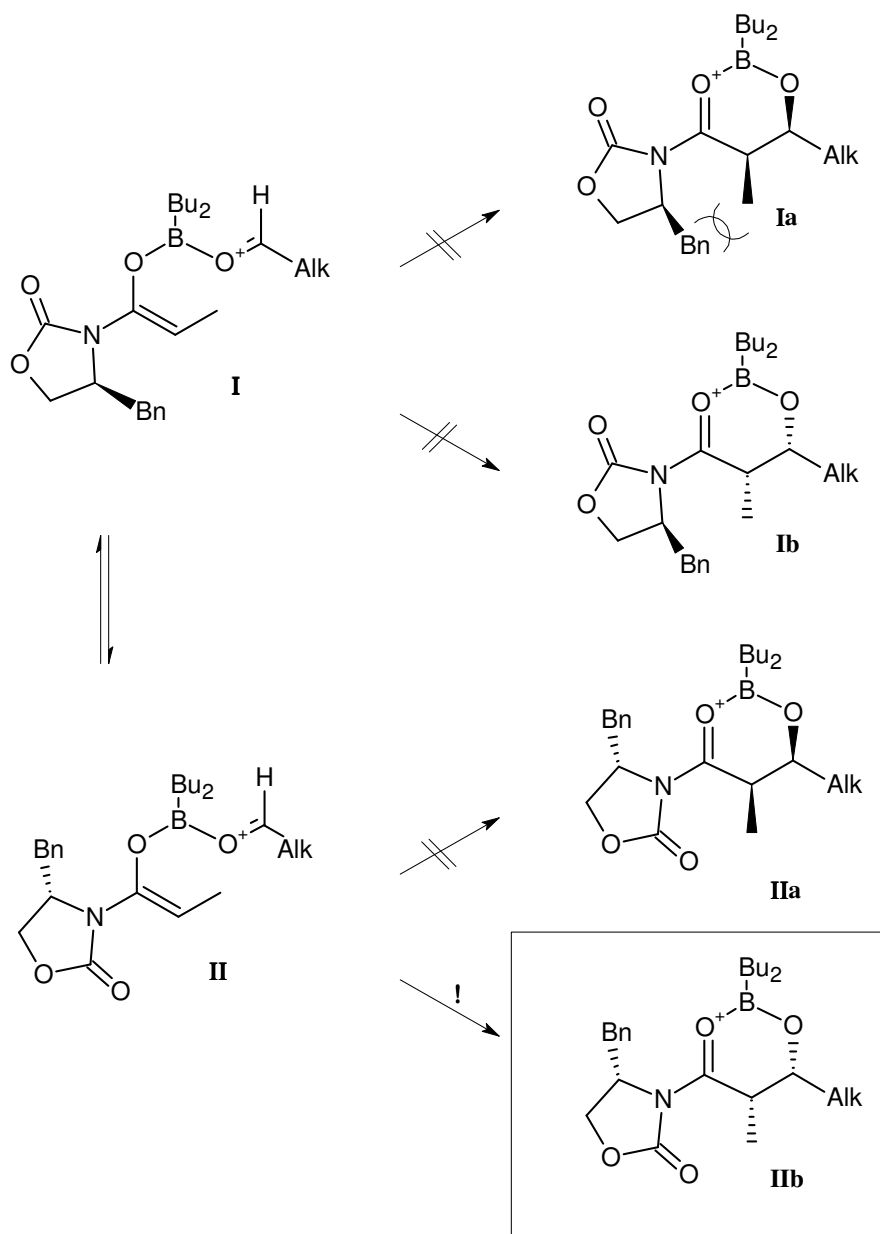


Abb. 16: Erklärung der Enantioselectivität der Evans-Aldol-Reaktion

Zur Darstellung des *syn*-Produkts **11** wurde *R*-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon bei 0 °C mit *n*-Bu₂BOTf und Triethylamin zum *Z*-Enolat umgesetzt und dieses anschließend bei -78 °C mit Butyraldehyd zur Reaktion gebracht. Nach wässriger oxidativer Aufarbeitung und Reinigung über eine Kieselgelsäule erhielt man das Additionsprodukt **15** in 72 %iger Ausbeute. Das Evans-Auxiliar wurde anschließend mit Lithiumhydroxid / Wasserstoffperoxid

in einem THF-Wassergemisch abgespalten und man erhielt 2*R*,3*S*-**11** in 96 %iger Ausbeute (Abb. 17). Im ¹H-NMR waren keine Signale eines Diastereomeren erkennbar.

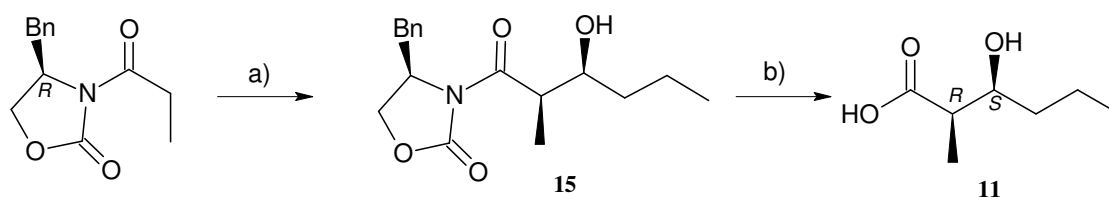


Abb. 17: Darstellung des *syn*-Evans-Aldol-Produkts **11**

a) *n*-Bu₂BOTf, NEt₃ b) LiOH, H₂O₂

Analog wurde aus dem enantiomeren Auxiliar *S*-(+)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon durch Umsetzung mit Butyraldehyd (79 % Ausbeute) und anschließender Abspaltung des Auxiliars (82 % Ausbeute) 2*S*,3*R*-**12** erhalten. Im ¹H-NMR konnten minimale Spuren des Diastereomeren entdeckt werden.

3.3 Derivatisierung für die Gaschromatographie

Zur Verwendung in der Gaschromatographie müssen die zu untersuchenden Substanzen flüchtig gemacht werden, indem wasserstoffbrückenbildende Gruppen (Säurefunktionen, Hydroxy- oder Aminogruppen) derivatisiert werden. Zunächst sollte bei **11** die Säurefunktion verestert werden. Veresterungsversuche mit einer Diazomethanlösung in Diethylether von **11** führten zu Epimerisierung am α-Kohlenstoff, was an einer Signalverdopplung des Dubletts der α-Methylgruppe im NMR zu erkennen war. Vermutlich waren Spuren von Kaliumhydroxid aus der Diazomethanlösung die Ursache, die das basenempfindliche α-Proton abspalteten und so zur Enolisierung und Epimerisierung dieses Zentrums führten.

Daraufhin wurde eine säurekatalysierte Veresterungsmethode angewandt. Verbindung **11** bzw. **12** wurden in Methanol gelöst und mit katalytischen Mengen konzentrierter Salzsäure vier Stunden refluxiert. Nach wässriger Aufarbeitung und kurzer Trocknung erhielt man die methylierten Säuren **11a** bzw. **12a** (Abb. 18).

Zur weiteren Steigerung der Flüchtigkeit wurde die Hydroxygruppe mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) acyliert. Die Methylester **11a** und **12a** wurden mit TFAA versetzt und für 30 Sekunden bei 100 °C im Heizblock erhitzt. Das TFAA wurde mit Stickstoff abgeblasen und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Diese Lösungen der derivatisierten Säuren **11b** und **12b** konnten direkt in den Gaschromatographen injiziert werden (Kapitel 3.5).

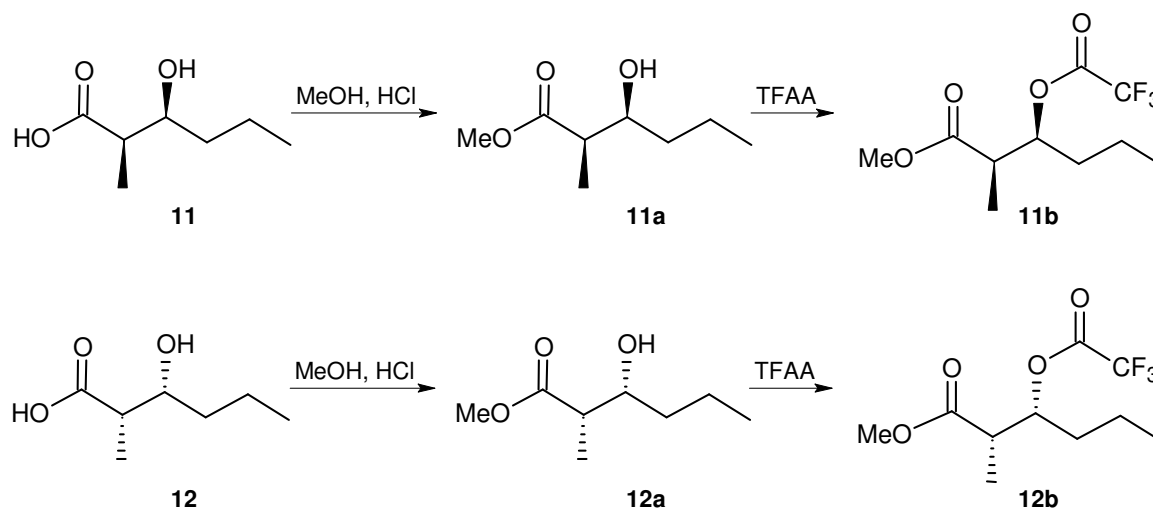


Abb. 18: Derivatisierung der *syn*- β -Hydroxy-Säuren für die GC

3.4 Synthese der *anti*-Aldol-Produkte **13** und **14**

In der Literatur finden sich verschiedene Möglichkeiten, Aldol-Reaktionen oder aldolartige Reaktionen selektiv zu *anti*-Produkten zu führen.^[27,32]

WESSJOHANN et al. beschreiben mit der Chrom-Reformatsky-Reaktion eine Methode, bei der unter Verwendung der Evans-Auxiliare in Anwesenheit von Chrom(II) eine ausgezeichnete *anti*-Selektivität erzielt wurde.^[33,34,35] Diese Methode wurde auch bei einer Synthese von Epothilonfragmenten angewendet.^[36]

In einer Zweischnitt-Eintopf-Synthese werden von 4-substituierten Oxazolidonen mit 2-Brom-alkylbromid, Chromdichlorid und Aldehyd in THF „nicht-Evans“-*anti*-Aldolprodukte gebildet (Abb. 19).^[33]

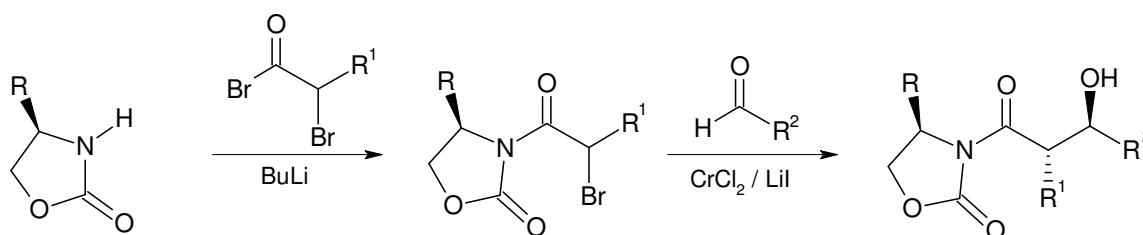


Abb. 19: Schema der Chrom-Reformatsky-Reaktion zur Bildung von *anti*-Aldol-Produkten

Die speziellen Reduktionseigenschaften von Chrom(II) haben bei dieser Reaktion Vorteile: das Reduktionspotential von -0.41 V erlaubt Reduktion von Alkylhalogeniden, wogegen Carbonylgruppen nicht direkt angegriffen werden. Reaktivität und Löslichkeit von Chrom(II)chlorid können durch Zugabe von Lithiumiodid verbessert werden.^[34]

Die eigentliche Reaktion verläuft vermutlich über ein Chrom(III)-Enolat, welches durch Reduktion des Alkylhalogenids mit zwei Äquivalenten Chrom(II)chlorid gebildet wird (Abb. 20).

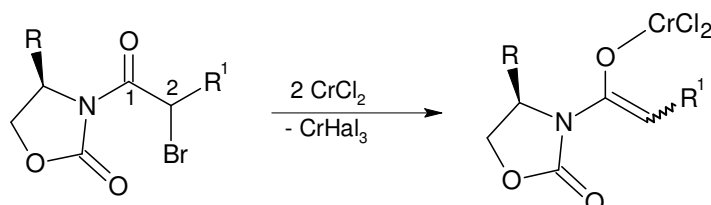


Abb. 20: Enolatbildung bei der Chrom-Reformatsky-Reaktion

Chrom(III) besitzt, verglichen mit Li^+ oder Zn^{2+} , einen relativ kleinen Ionenradius ähnlich dem des Titan(IV). Außerdem bevorzugt Chrom(III) eine ideale oktaedrische Umgebung. Diese Faktoren führen zu einem engen, festen Übergangszustand. Wiederum lässt sich die Diastereoselektivität mit Hilfe des Zimmermann-Traxler-Modells erklären (Abb. 21).

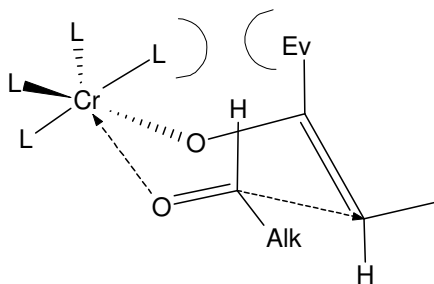


Abb. 21: Zimmermann-Traxler-Modell zur Erklärung der *anti*-Selektivität der Chrom-Reformatsky-Reaktion

Die Alkylgruppe des Aldehyds wird in die äquatoriale Position gezwungen, da bei axialer Position zusätzliche 1,3-Wechselwirkungen mit dem Liganden L und dem Evans-Auxiliar auftreten würden. Mit dem *E*-Enolat aus dem 2-Brompropionyloxazolidinon resultiert daraus das *anti*-Aldol-Produkt. Verwandte Crotylchrom-Reagenzien sind bekannt für diese Bildung von *anti*-Produkten.^[34] Die Bildung eines Diastereomerengemisches bei der Synthese des 2-Brompropionyloxazolidinon hat keinen Einfluß auf die weitere Reaktion, da das Stereozentrum an C-2 bei der Enolatbildung verschwindet.

S-(+)-4-Isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on wurde mit *n*-Butyllithium deprotoniert und mit 2-Brompropionylbromid acyliert. Nach wässriger Aufarbeitung erhielt man das Rohprodukt **16** in 95 %iger Ausbeute, welches ohne weitere Reinigung in die Chrom-Reformatsky-Reaktion eingesetzt wurde: In die hellgrüne Suspension von Chrom(II)chlorid, Lithiumiodid und Butyraldehyd in absolutem THF wurde **16** als Lösung in THF zugegeben. Nach zwei Stunden wurde aufgearbeitet und das Rohprodukt über eine Kieselgelsäule gereinigt. Man erhielt 41 % Produktgemisch **17** und **18** (Abb. 22), was im NMR durch eine Signalverdopplung (Verhältnis ca. 1:1) der α -Methylgruppe zu erkennen war. Die Reaktion verlief also nicht wie erwartet diastereoselektiv.

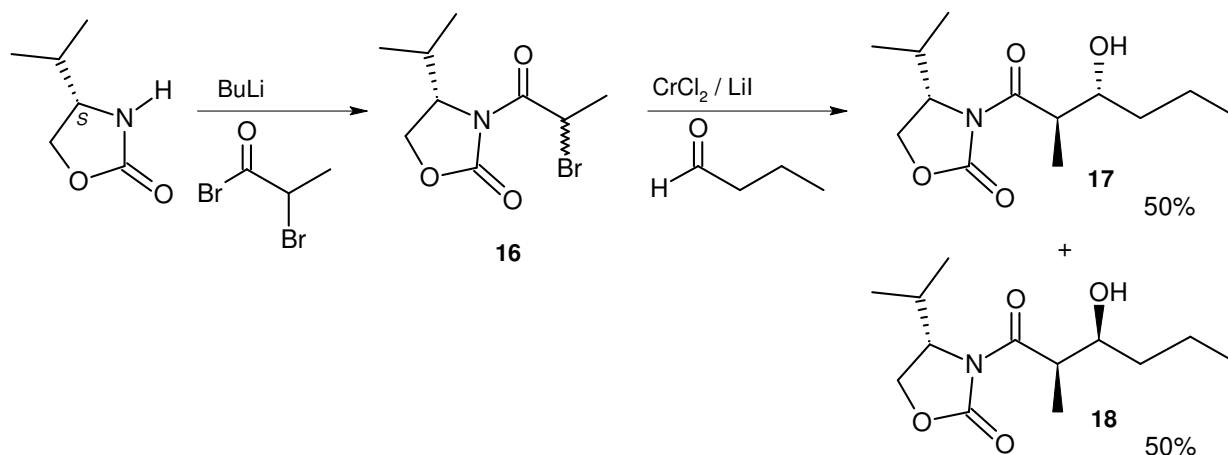


Abb. 22: Chrom-Reformatsky-Reaktion mit Isopropyl-Evans-Auxiliar

Es wurde nicht versucht, die Diastereomere zu trennen, da eine Zuordnung der daraus resultierenden Säuren im GC über Vergleich mit den bereits synthetisierten *syn*-Produkten möglich war (s. Kapitel 3.5.1).

Zur Verbesserung der Diastereoselektivität wurde bei der Synthese der Enantiomeren das Benzyl-Auxiliar verwendet (Abb. 23). *R*-(-)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on wurde mit *n*-Butyllithium deprotoniert und mit 2-Brompropionylbromid acyliert. Nach wässriger Aufarbeitung erhielt man das Rohprodukt **19** in 66%iger Ausbeute, welches ohne weitere Reinigung in die Chrom-Reformatsky-Reaktion eingesetzt wurde. Man erhielt das Produktgemisch **20** und **21** in 97%iger Ausbeute.

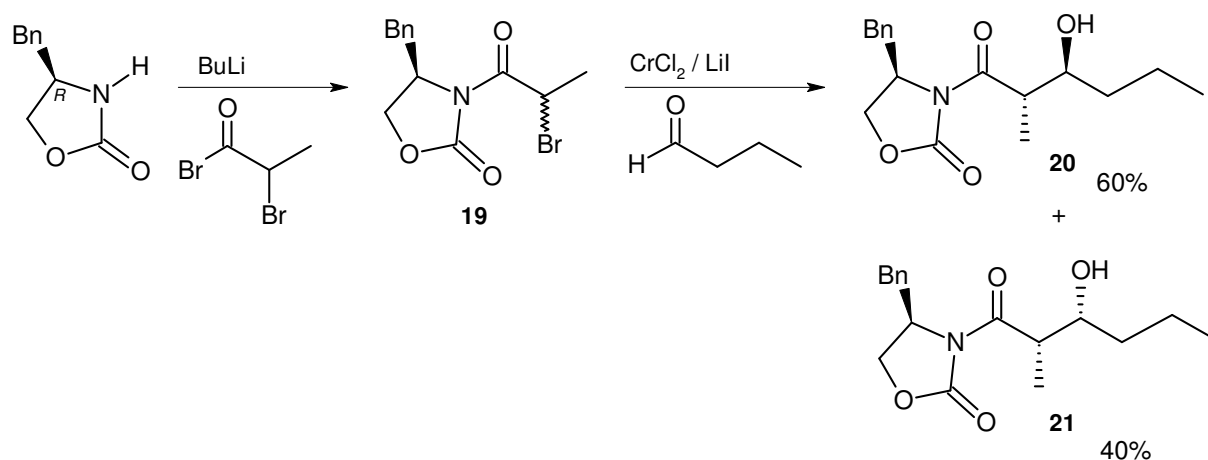


Abb. 23: Chrom-Reformatsky-Reaktion mit Benzyl-Evans-Auxiliar

Aus dem ^1H -NMR ließ sich an den Dubletts der α -Methylgruppe ein Verhältnis *anti*- zu *syn*-Produkt von etwa 3 zu 2 abschätzen. Die Selektivität der Reaktion hatte sich im Vergleich zum Isopropyl-Auxiliar zwar verbessert, erreichte aber nicht die, die von WESSJOHANN et al. bei ähnlichen Reaktionen gefunden wurde.^[35]

WESSJOHANN untersuchte die Reaktion mit *iso*-Butyraldehyd (*iso*-Propylrest). Daraus resultierten *anti*/*syn*-Verhältnisse von 89/11 (mit *iso*-Propyl-Evans-Auxiliar) bis 95/5 (mit Benzyl-Evans-Auxiliar). Bei der hier beschriebenen Reaktion wurde *n*-Butyraldehyd (*n*-Propylrest) verwendet. Der verzweigte Alkylrest ist sperriger als der lineare, flexiblere *n*-Propyl-Rest. So könnten im Zimmermann-Traxler-Übergangszustand zwei Anordnungen (äquatorial und axial) der Alkylkette des Aldehyds möglich sein, was zu Epimeren der Hydroxygruppe führt. Auch hier wurden die Diastereomere nicht getrennt, sondern als Gemisch weiter umgesetzt. Die genaue Bestimmung der Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüsse erfolgte mittels Gaschromatographie (s. Kapitel 3.5.1).

3.4.1 Auxiliar-Abspaltung und Derivatisierung für die GC

Die beiden Diastereomeren-Gemische **17/18** und **20/21** wurden wie die *syn*-Evans-Ester weiter umgesetzt (Abb. 24). Die Abspaltung der Evans-Auxiliare ergaben Gemische der entsprechenden Säuren **13/11** und **14/12** in 70 %iger Ausbeute. Es folgten Methylierung mit Methanol/Salzsäure und Veresterung mit TFAA, woraus die derivatisierten Produkte **13b** (mit **11b**) und **14b** (mit **12b**) erhalten wurden. Diese wurden als Dichlormethanlösungen direkt für die Gaschromatographie verwendet.

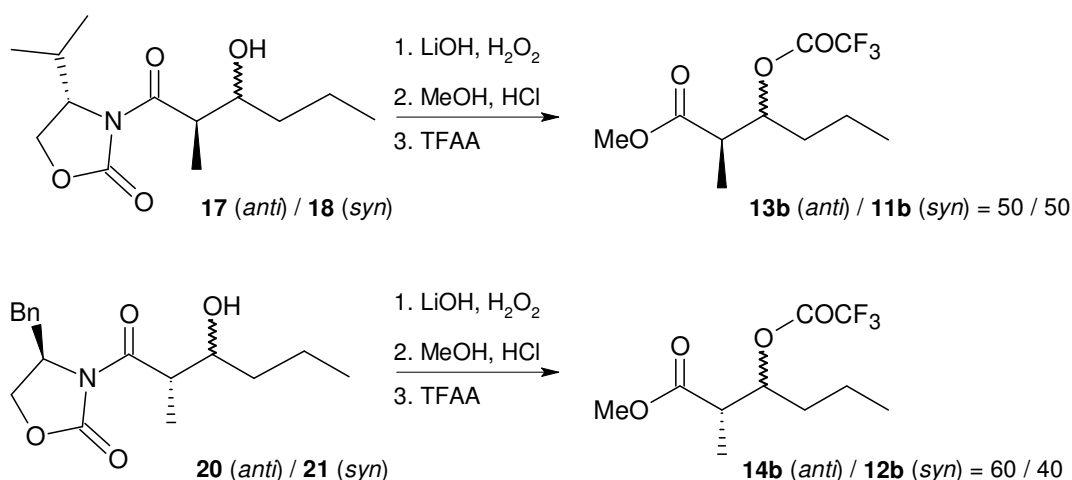


Abb. 24: Darstellung der *anti*-Aldol-Produkte für die GC

3.5 Bestimmung der Konfiguration mittels chiraler Gaschromatographie

3.5.1 Zuordnung der vier Stereoisomere

Zur optimalen Trennung der vier Stereoisomere wurden verschiedene chirale GC-Säulen und Temperaturprofile an einem Gemisch aller derivatisierten Stereoisomere (**11b**, **12b**, **13b**, **14b**) getestet. Die beste Trennung erhielt man mit einer β -Cyclodextrin-Säule, wobei vier Peaks mit den Retentionszeiten 5.2 min, 5.5 min, 5.8 min und 6.0 min deutlich getrennt auftraten (Abb. 25).

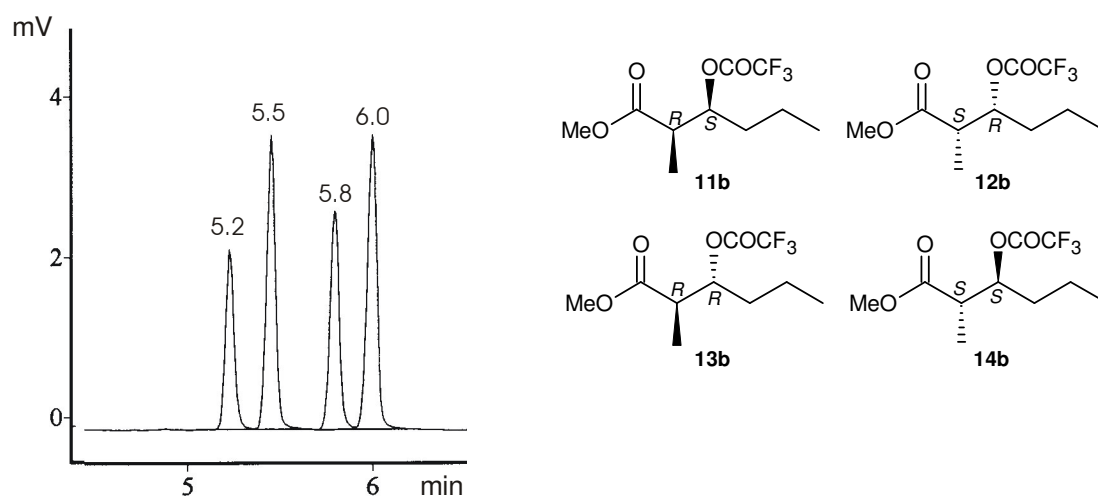


Abb. 25: Coinjektion aller vier Stereoisomere **11b**, **12b**, **13b**, **14b**
Säule: l = 25m, d = 0,25mm, Heptakis (2,6-Di-O-methyl-3-O-pentyl)- β -cyclodextrin, Temp.: 85 °C isotherm (8 min) \rightarrow 20°/min \rightarrow 190°C (5min)

Zur Zuordnung und Bestimmung der Diastereomeren- und Enantiomerenüberschüsse wurden die Lösungen der einzelnen Versuche separat und in ausgewählten Kombinationen injiziert.

Die *syn*-Isomere **11b** (R_t = 5.5 min) und **12b** (R_t = 5.2 min) zeigten, wie schon im NMR sichtbar, sehr hohe Reinheiten (Abb. 26). Bei **12b** waren in sehr geringem Umfang zwei Neben-Isomere entstanden, das Enantiomer **11b** (R_t = 5.5 min) und ein Diastereomer (R_t = 6.0 min), der Diastereomeren- und Enantiomerenüberschuß beträgt je 94 %.

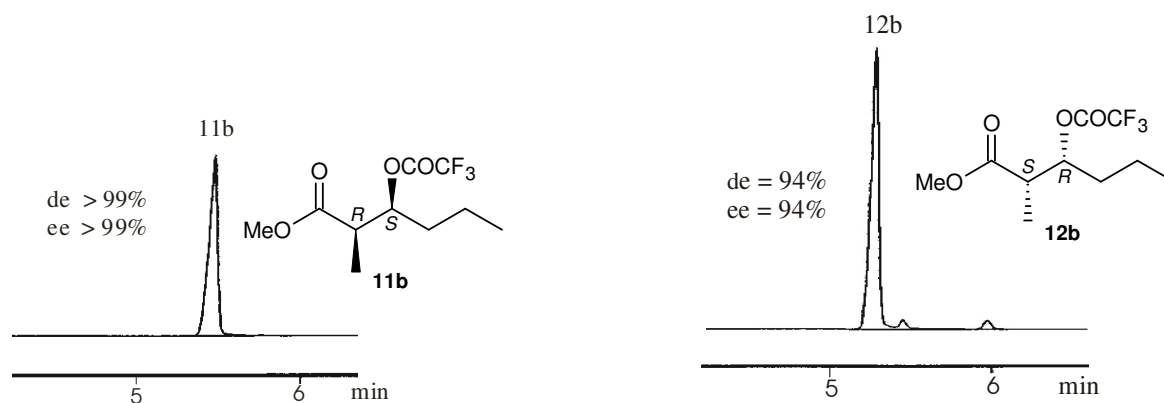


Abb. 26: *Syn*-Aldol-Produkte **11b** und **12b**, Reinheitsbestimmung per GC

Die *anti*-Isomere **13b** und **14b** wurden, wie schon aus den NMR-Spektren erwartet, mit geringer Selektivität gebildet (Abb. 27). Die Reaktion mit *S*-(+)-4-Isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on als Auxiliar zeigte auch im GC ein 1:1-Gemisch der Diastereomere **13b** / **11b** und zwei weitere kleine Peaks der jeweiligen Enantiomeren (Abb. 27a). Die Zuordnung erfolgte über Coinjektion mit den *syn*-Isomeren **11b** und **12b**. Über die Integralwerte ließ sich ein Diastereomerenüberschuß von 3% ermitteln. Die ee-Werte betrugen 76% für das *syn*- und 93% für das *anti*-Enantiomerenpaar. Die Verwendung des Benzyl-Auxiliars *R*-(-)-4-Benzyl-1,3-oxazolidin-2-on ergab bessere Selektivitäten (Abb. 27b). Der Diastereomerenüberschuß gegenüber *syn*-**12b** betrug 44%, der ee-Wert des *syn*-Enantiomerenpaares war 83%, der des *anti*-Enantiomerenpaares >99%.

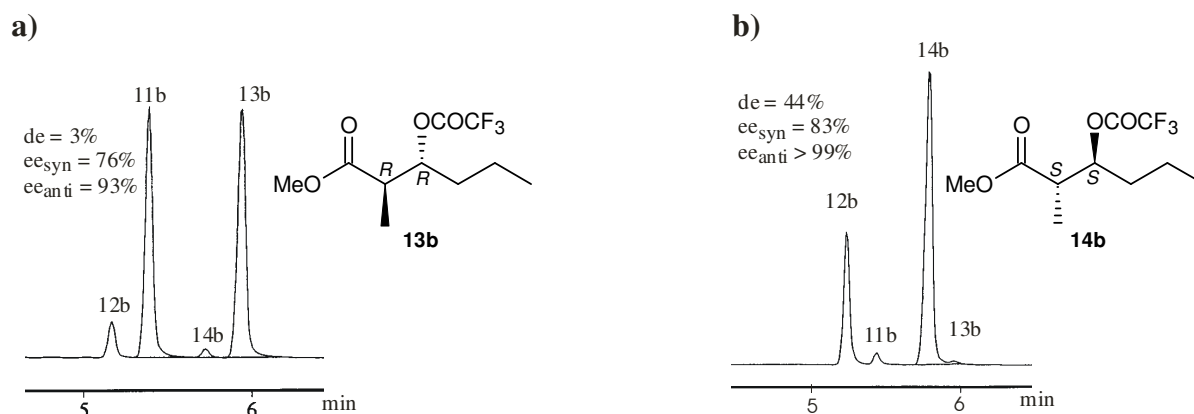


Abb. 27: *Anti*-Aldol-Produkte **13b** und **14b**, Reinheitsbestimmung per GC

3.5.2 Hydrolyse von Cruentaren und Konfigurationsbestimmung

2 mg Cruentaren A wurden in methanolischer Lösung mit 6-molarer Salzsäure (1:1) versetzt und über Nacht bei 80 °C gerührt. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand analog der synthetischen Säuren mit methanolischer HCl und TFAA derivatisiert. Der erhaltene Rückstand wurde in Dichlormethan aufgenommen und mittels Gaschromatographie analysiert.

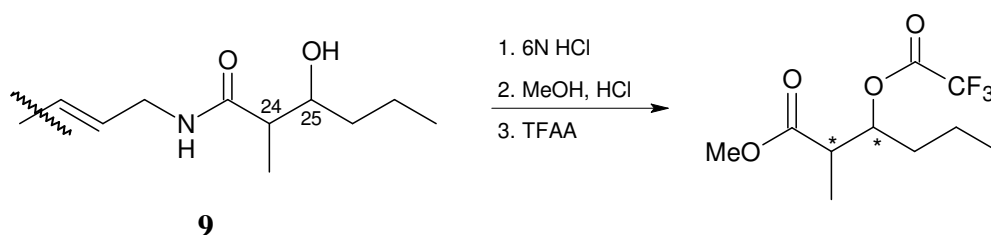


Abb. 28: Hydrolyse von Cruentaren A (**9**) und Derivatisierung für die GC

Das Gaschromatogramm des derivatisierten Cruentaren-Hydrolysats zeigt einen Peak bei einer Retentionszeit von 5.4 min. Eine Coinjektion der Mischung aller vier synthetischen Isomeren **11b**, **12b**, **13b** und **14b** mit dem Hydrolysats zeigte eine deutliche Erhöhung des zweiten Peaks, der dem *syn*-Isomer **11b** entspricht (Abb. 29). Zusätzlich wurde noch eine Coinjektion des Hydrolysats mit reinem Syntheseprodukt **11b** durchgeführt, was nur einen einzelnen Peak im Chromatogramm ergab.

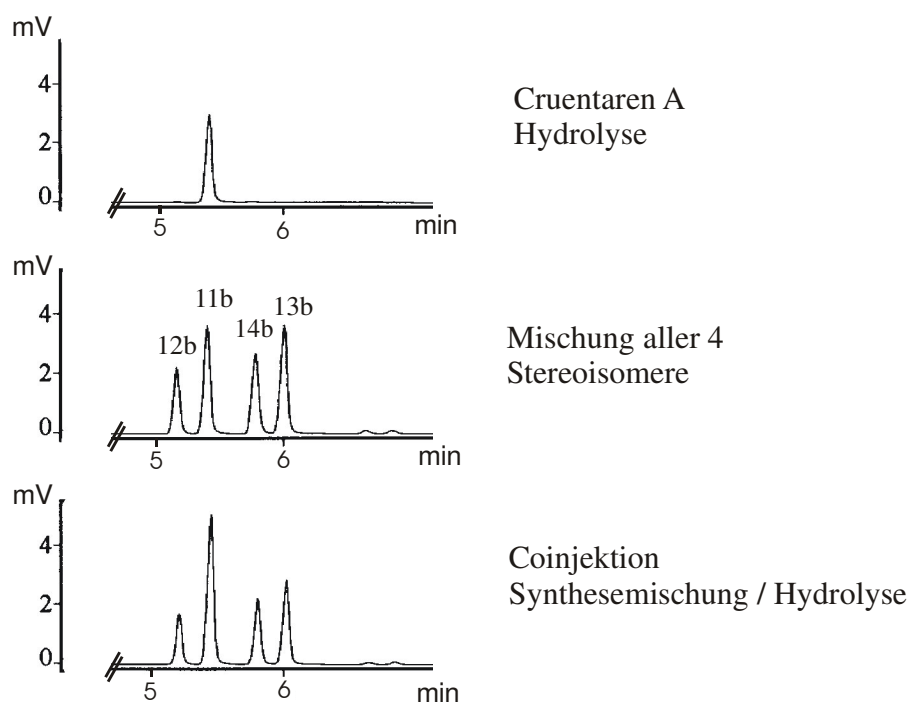


Abb. 29: Konfigurationsbestimmung über GC-Vergleiche und Coinjektion

Damit entspricht die Konfiguration des derivatisierten Hydrolyseprodukts dem des Syntheseprodukts **11b** (derivatisierte (2*R*,3*S*)-2-Methyl-3-hydroxyhexansäure). Die Konfiguration in Cruentaren ist demnach 24*R*, 25*S*.

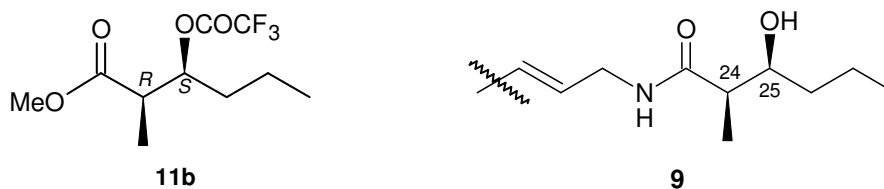


Abb. 30: Absolute Konfiguration im Amid-Segment von Cruentaren A (**9**)

4 Versuche zur Aufklärung der Stereozentren im Diol-Segment über oxidativen Abbau

4.1 Bestimmung der relativen Konfiguration aus ^{13}C -NMR-Daten

Das Diol-Segment in Cruentaren B (**10**) stellt eine in Naturstoffen häufig vorkommende Polypropionat-Einheit dar. Aufgrund der zunächst geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge an Cruentaren konnten zu diesem Zeitpunkt keine Abbauprobeversuche zur Isolierung dieses Segmentes durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde versucht aus NMR-Daten die relative Konfiguration abzuleiten.

In der Literatur fand sich ein von KISHI et al. erstellter Datensatz, mit dem sich für solche aufeinander folgenden Propionateinheiten aus NMR-Daten die relative Stereochemie dieser Konfigurationen ermitteln lässt.^[37]

Die dort verwendete Modellsubstanz **22** enthält die gleiche Anordnung der Stereozentren wie Cruentaren B **10** (Abb. 31).

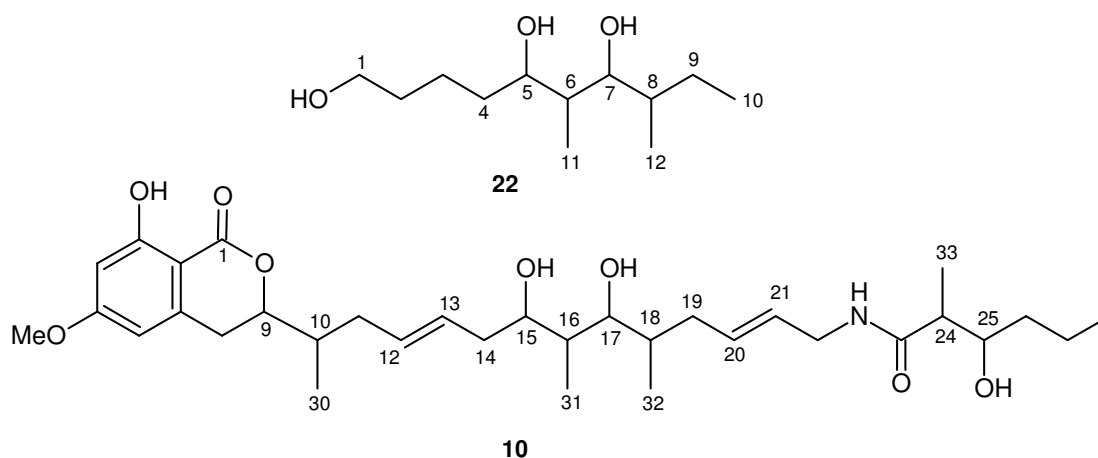
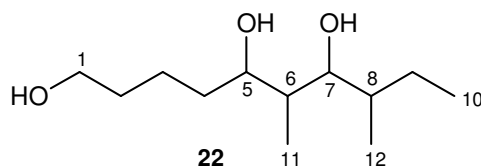


Abb. 31: Modell **22** und Cruentaren B (**10**) zum NMR-Vergleich

KISHI et al. synthetisierten alle acht möglichen Diastereomere (Abb. 32) von **22**, um aus den experimentell gewonnenen ^{13}C -NMR-Verschiebungen einen Datensatz für dieses Strukturmotiv zu erstellen.

Die Diastereomere zeigten, in Abhängigkeit vom Lösungsmittel, alle unterschiedliche ^{13}C -NMR-Verschiebungen, die sie voneinander gut unterscheidbar machten.



	C5	C6	C7	C8
22a	α	α	β	β
22b	α	α	α	α
22c	α	α	β	α
22d	α	α	α	β

	C5	C6	C7	C8
22e	β	α	β	β
22f	β	α	α	α
22g	β	α	β	α
22h	β	α	α	β

Abb. 32: Relative Konfigurationen der Diastereomere **22a-h**. α , β stehen jeweils für die relative Orientierung des jeweiligen Substituenten

Die Anwendbarkeit prüften KISHI et al. am C-5 bis C-10-Part der Oasomycine, einer Naturstoffklasse von Makrolactonen mit mehreren Polypropionateinheiten (Abb. 33).^[38]

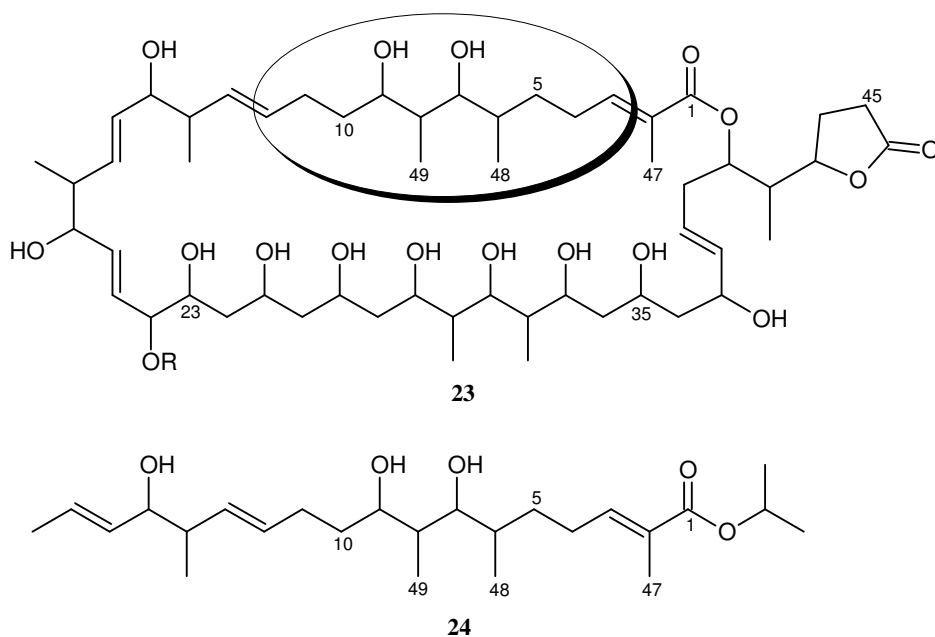


Abb. 33: Oasomycin B (**23**) (R = α -D-mannosyl) und ausgewähltes Teilstück **24** zur ^{13}C -NMR-Berechnung

Um unbekannte Moleküle wie **23** mit dem Datensatz vergleichen zu können, müssen Inkremente eingeführt werden, die die unterschiedlichen chemischen Umgebungen mit

berücksichtigen. Zunächst werden die ^{13}C -NMR-Verschiebungen aus einem adäquaten Teilstück des Naturstoffs (dort **24**, s. Abb. 33) mit einem Berechnungsprogramm ermittelt. Auch das Modell **22** wird auf diese Weise berechnet. Die Differenz zwischen den berechneten Werten des Modells **22** und den berechneten Werten des Naturstofffragments **24** stellen die jeweiligen Inkremente für jedes Kohlenstoffatom dar. Diese Inkremente werden von den tatsächlich gemessenen ^{13}C -NMR-Werten des Naturstoffs **23** abgezogen, um ein mit der Datenbank von **22a-h** vergleichbares NMR-Shift-Profil zu erzeugen.

Nun können diese korrigierten ^{13}C -Werte mit denen der acht synthetisierten Diastereomere in der Datenbank verglichen und das Diastereomer mit den geringsten Abweichungen ermittelt werden. Im Falle des C5-C10-Fragments von Oasomycin B (**23**) gelang die Vorhersage eindeutig – es wurde ein Diastereomer (**22e**) mit nur sehr geringen Abweichungen ermittelt; die Richtigkeit dieser Vorhersage der relativen Stereochemie (β,α,β,β) wurde mittels Abbau und Derivatisierung sichergestellt.^[38]

Für die Berechnungen an Cruentaren B (**10**) wurde das gleiche Programm (CS ChemNMR Pro im Programm CS ChemDraw Pro Version 4.5) wie bei KISHI et al. verwendet.

Da Cruentaren B (**10**) ein lineares und im Vergleich zu Oasomycin nicht zu großes Molekül darstellt, wurde es komplett zur Berechnung herangezogen.

Tabelle 1 gibt die berechneten ^{13}C -NMR-Werte für Cruentaren B (**10**) und Modell **22**, die Inkremente und daraus resultierenden korrigierten ^{13}C -Werte wieder.

Tabelle 1: Inkrementberechnung und Anwendung auf Cruentaren B (**10**)

C-Nr. in 10	C-Nr. in 22	10: ^{13}C berechnet δ [ppm]	22: ^{13}C berechnet δ [ppm]	Inkrement	10: ^{13}C real δ [ppm]	10*: ^{13}C korrigiert δ [ppm]
14	4	38.7	35.7	3.0	33.4	30.4
15	5	70.6	70.6	0.0	77.0	77.0
16	6	40.3	40.1	0.2	37.2	37.0
17	7	75.1	74.6	0.5	80.2	79.7
18	8	35.1	37.3	-2.2	36.5	38.7
19	9	34.0	24.1	9.9	30.7	20.8
31	11	8.1	8.0	0.1	4.4	4.3
32	12	14.3	13.9	0.4	15.8	15.4

Die Inkremente sind an den Randregionen des Moleküls (C-4, C-9) besonders groß, da hier die größten Unterschiede zwischen Naturstoff und Modell zum Tragen kommen.

Nun können diese korrigierten ^{13}C -Werte **10*** mit den von KISHI et al. gemessenen ^{13}C -Werten^[37] eines jeden Modell-Diastereomers **22a-h** (Abb. 32) verglichen werden. Die so ermittelten Differenzen $\Delta\delta$ sind in Abb. 34 für jedes Diastereomer graphisch dargestellt. Die Tabelle mit den ^{13}C -Werten und Differenzen befindet sich im Experimentellen Teil.

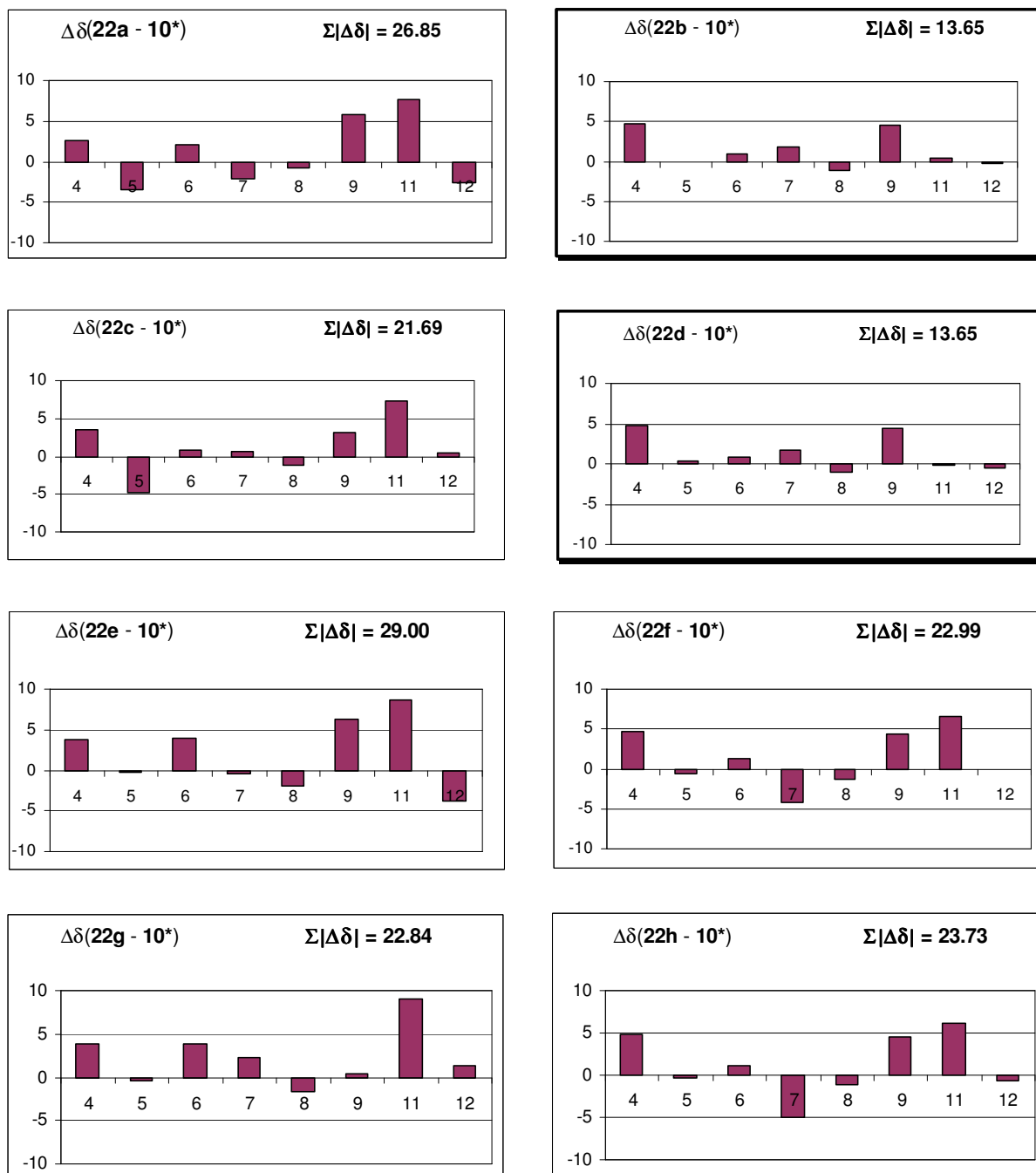


Abb. 34: Abweichungen $\Delta\delta$ (y-Achse) der korrigierten ^{13}C -Verschiebungen in Cruentaren B (**10***) von den ^{13}C -Verschiebungen in **22a-h** für C-4 bis C-12 (x-Achse)

Die einzelnen Diastereomere zeigten sehr unterschiedliche Abweichungsmuster. Die Summe der Abweichungsbeträge ($\Sigma |\Delta\delta|$) wurde als Maß für die Übereinstimmung gewählt.

Diastereomere **22b** und **22d** waren nach diesen Betrachtungen gleich wahrscheinlich. Sie wiesen sehr ähnliche Muster der Abweichungen auf, und die Summe der Abweichungen ($\Sigma |\Delta\delta| = 13.65$) war exakt gleich. Die übrigen Isomere zeigten alle deutlich höhere Abweichungen ($\Sigma |\Delta\delta| = 21.69$ bis 29.00). Die größten Abweichungen bei **22b** und **22d** zeigten sich bei C-4 und C-9, da hier trotz der Korrektur über Inkremente noch Randeffekte durch unterschiedliche chemische Umgebungen zum Tragen kommen. Die Kohlenstoffe an den betreffenden Stereozentren hingegen weisen nur extrem kleine Abweichungen auf. Demnach waren $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha$ (\equiv **22b**) und $\alpha,\alpha,\alpha,\beta$ (\equiv **22d**) die wahrscheinlichsten Konfigurationen im Diol-Segment von Cruentaren B (**10**) (Abb. 35).

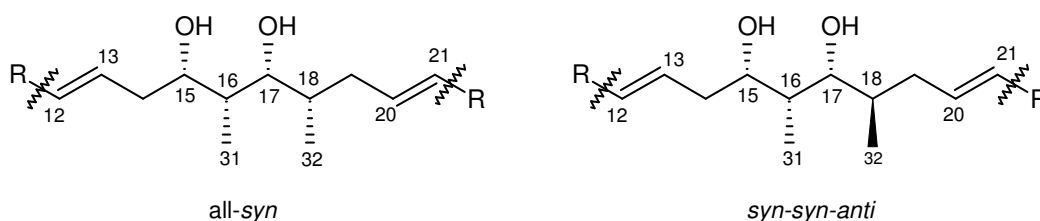


Abb. 35: Mögliche relative Konfigurationen im Diol-Segment

Für eine Entscheidung, welche der beiden Konfigurationen im Cruentaren vorliegt, mussten nun Modellsubstanzen für beide synthetisiert und mit einem entsprechenden Abbau-Produkt aus Cruentaren B (**10**) verglichen werden.

Die Zuordnung zur relativen Konfiguration *all-syn* oder *syn-syn-anti* ist durch NMR-Vergleich möglich. Die Bestimmung der absoluten Konfiguration kann dann über den Vergleich von Drehwerten erfolgen.

4.2 Geplanter Abbau von Bisacetal **26** mit Osmiumtetroxid

Um das Diolsegment besser detektier- und isolierbar zu machen, mußte die Diolfunktion zunächst mit einer UV-aktiven Gruppe acetalisiert werden (Abb. 36).

Ein Versuch, **10** mit Benzaldehyd und konzentrierter Salzsäure in Methanol umzusetzen,^[39] zeigte auch nach mehreren Stunden bei 50 °C im HPLC-MS noch Edukt, die Masse eines Monoacetals und Spuren eines Diacetals. Dagegen reagierte **10** mit Überschuß

Acetophenondimethylketal und Pyridinium-*p*-toluolsulfonat (PPTS) in Dichlormethan schon bei Raumtemperatur zu einem Gemisch aus Mono- und Diacetal (**25** und **26**).

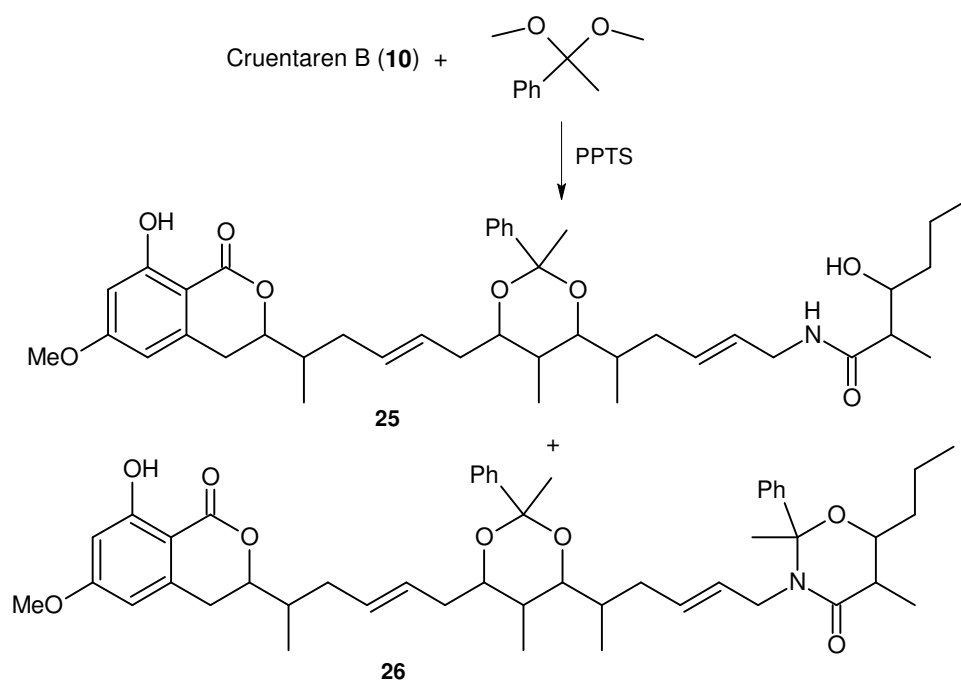


Abb. 36: Acetalisierung von Cruentaren B (**10**)

Ein präparativer Versuch mit Cruentaren B (**10**) ergab nach säulenchromatographischer Reinigung Diacetal **26** in 22 % und Monoacetal **25** in 16 % Ausbeute. Auswertung der NMR-Spektren ergab, dass beim Monoacetal die Acetalisierung im Diolsegment stattgefunden hatte. In einem analytischen Versuch wurden die Reaktionsbedingungen auf 40 °C Rückfluß und 12 Stunden Reaktionszeit geändert, wobei laut HPLC-MS vollständige Umsetzung zum Diacetal erfolgte. Für einen präparativen Ansatz war allerdings zu diesem Zeitpunkt nicht mehr genügend Cruentaren A (**9**) vorhanden.

Mit dem Cruentaren B-Bis(methylphenyl)acetal (**26**) war nun ein Derivat vorhanden, bei dem in allen Segmenten UV-aktive Gruppen vorhanden waren, so dass bei der Spaltung an den Doppelbindungen gut detektierbare Fragmente entstehen.

Es gibt verschiedene Verfahren Olefine oxidativ zu spalten. Eine Schwierigkeit besteht jedoch oft in der Kontrolle der Oxidationsstufe der Spaltprodukte.^[40]

Mit der Lemieux-Johnson-Oxidation gelangt man zu definierten Spaltprodukten.^[40] Hierbei bewirkt katalytisch eingesetztes Osmiumtetroxid die Dihydroxylierung der Doppelbindung. Das Oxidationsmittel Natriumperiodat spaltet oxidativ das vicinale Diol und bewirkt auch die

Rückoxidation von Os(VI) zu Os(VIII). Die Reaktionsprodukte sind Aldehyde, die je nach Bedarf zur Säure oxidiert oder zum Alkohol reduziert werden können.

Diese Methode wurde auch für komplexe Naturstoffe z.B. von NICOLAOU et al. zur Spaltung des Antibiotikums X-14547A^[41] und von NIGGEMANN et al. zur Spaltung von Naturstoffen wie Soraphen, Myxothiazol und Epothilon eingesetzt.^[42]

Der Abbau von Cruentaren B-Bisacetal (**26**) sollte demnach drei Fragmente mit endständigen Aldehydfunktionalitäten liefern (Abb. 32).

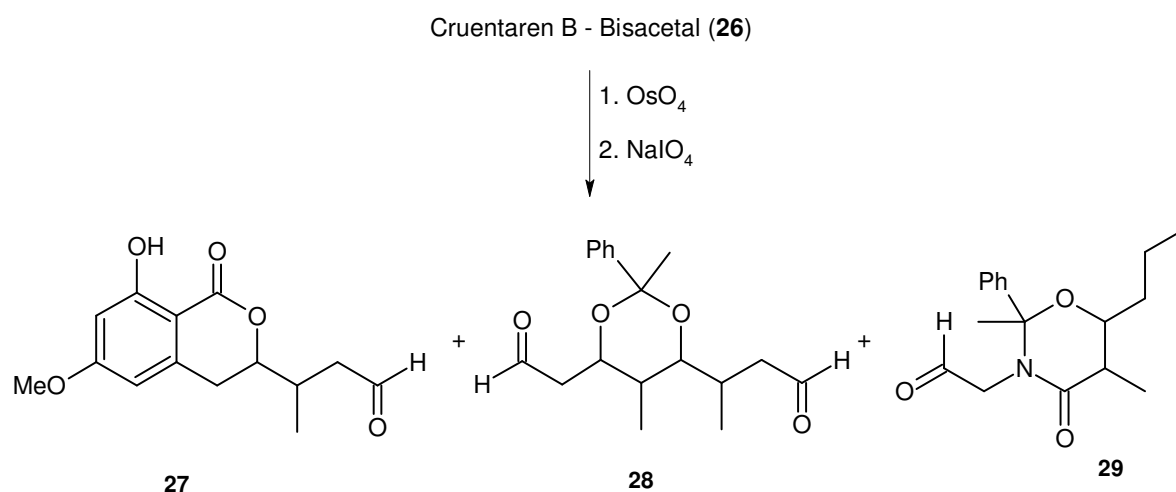
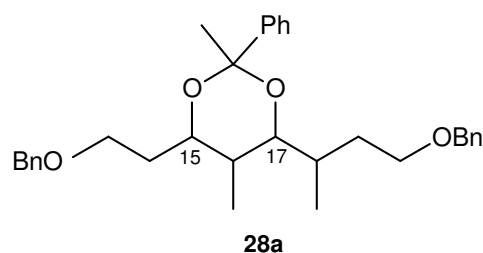


Abb. 37: Geplanter Abbau von **26**: 1. Diolbildung mit OsO₄, 2. Spaltung mit NaIO₄

Die Aldehydfunktionen sollten sich mit z.B. Natriumborhydrid in Hydroxygruppen überführen lassen. Diese ließen sich dann gut als Benzylester schützen, wobei das funktionalisierte Diolsegment **28a** lipophiler und besser zu isolieren wäre.



Die zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung stehenden Mengen an Cruentaren A (**9**) und an hergestelltem Cruentaren B-Bisacetal (**26**) waren zu gering, um diese geplanten Abbauversuche durchzuführen. Daher wurde zunächst die Synthese des entsprechenden Fragmentes **28a** durchgeführt.

4.3 Retrosynthese des Diol-Fragments 28a

Iterative Polypropionateeinheiten sind in Naturstoffen sehr weit verbreitete Strukturelemente. Es gibt mannigfaltige Möglichkeiten, die zur Synthese angewendet wurden. Die im letzten Kapitel vorgestellten Diastereomere **22a-h** wurden von KISHI et al. mittels BROWNScher Crotyl-Borierung mit Di(isocamphenyl)methoxyboran und *Z*- bzw. *E*-2-Buten hergestellt [43,37]

NAKATA et al. kuppelten 1,3-dithian geschützte Substrate an chirale 2,3-disubstituierte Oxirane, gefolgt von Regeneration der Ketogruppe und selektiver Reduktion.^[44] Bei der Totalsynthese von Stevastelin B wendeten YAMAMOTO et al. eine asymmetrische Aldolreaktion nach EVANS an, gefolgt von einer asymmetrischen ROUSH-Allylierung.^[45]

Die SAMP/RAMP-Hydrazon-Methodologie verwendeten ENDERS et al. bei der Totalsynthese von Stigmatellin A.^[46] Die dort synthetisierte Untereinheit von Stigmatellin ähnelt sehr dem zu synthetisierenden Diol-Segment aus Cruentaren B (Abb. 38).

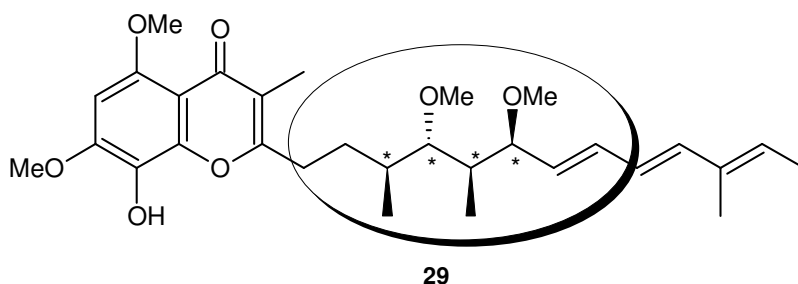


Abb. 38: Stigmatellin A (**29**)

Die SAMP/RAMP-Hydrazon-Methodologie ist eine bekannte Methode in der asymmetrischen Synthese, die schon auf viele Reaktionstypen wie Alkylierung, Aldol-, Michaelreaktion, Umlagerungen und Diels-Alder angewendet wurde. Eine umfangreiche Übersicht geben ENDERS et al. in einem Review in Tetrahedron 2002.^[47]

Retrosynthetisch lässt sich das Diol-Fragment **28a** aus dem Abbau von Cruentaren B (**10**) wie folgt zerlegen:

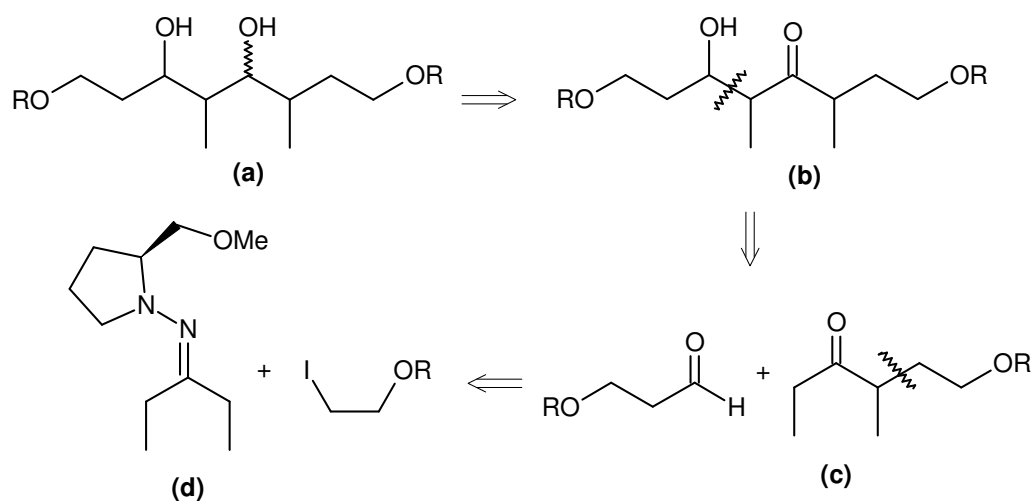


Abb. 39: Retrosynthese von **28a**, R = Hydroxyschutzgruppe

Ohne die Methylphenyl-Acetalgruppe ist Diol (**a**) das Syntheseziel mit allen vier Stereozentren. Die eine Hydroxyfunktion kann durch selektive Reduktion aus (**b**) erhalten werden. (**b**) ist ein β -Hydroxyketon, ein typisches Synthon für eine Aldolreaktion, was zu den Edukten Aldehyd und Keton (**c**) führt. Dieses Keton lässt sich nun enantioselektiv aus einem SAMP-Hydrazon (**d**) und dem entsprechenden Halogenalkan herstellen.

Um den Einsatz des synthetischen Diol-Fragment flexibler zu gestalten und einer sich eventuell noch anschließenden Totalsynthese von Cruentaren B (**10**) zugänglich zu machen, wurde die Strategie von ENDERS et al.^[46] übernommen, und beide Seitenketten mit verschiedenen Schutzgruppen ausgestattet, damit sie selektiv freigesetzt werden können. Daher war zunächst **30** Syntheseziel, woraus retrosynthetisch die Seitenkettenedukte 1-(2-Iodoethoxy)-4-methoxybenzol (**31**) und 3-(benzyloxy)propanal (**32**) resultieren (Abb. 40). Durch Abspaltung der PMP-Gruppe und anschließende Veretherung mit Benzylbromid sollte aus **30** das symmetrisch geschützte Diol-Fragment **28a** zugänglich sein, das für einen Vergleich mit dem Naturstoffabbauprodukt benötigt wird.

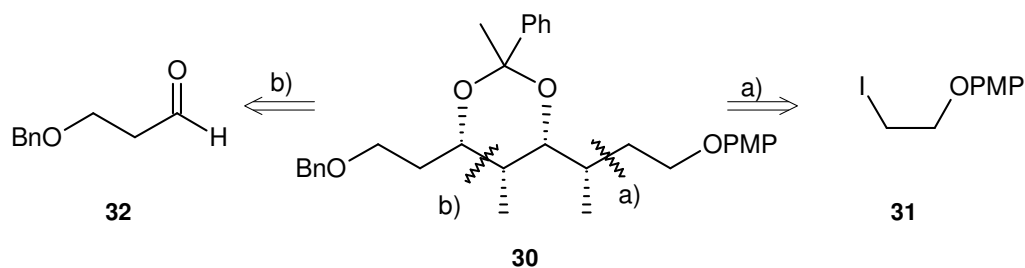


Abb. 40: Retrosynthese des Diolsegmentes: a) Seitenkette für die SAMP-Alkylierung
b) Seitenkette für die Aldolreaktion

4.4 Synthese des Diol-Fragments 28a

4.4.1 SAMP-Alkylierung

Die Herstellung von **31** wurde zunächst über eine direkte Veretherung von 2-Iodethanol unter MITSUNOBU-Bedingungen^[48] mit *p*-Hydroxyanisol, Triphenylphosphin und DEAD versucht. Hierbei konnte keine Etherbildung festgestellt werden; eine Gasentwicklung und rötlichbraune Färbung könnte auf die Abspaltung von Iodid und auf Oxiran- oder Ethylenbildung hindeuten.

Daher wurde wie bei ENDERS et al.^[46] der zweistufige Weg ausgehend von Chlorethanol gewählt: 1. Schützen der Hydroxyfunktion als PMP-Ether **33**, 2. Chlor/Iod-Austausch mittels einer FINKELSTEIN-Reaktion (Abb. 41).

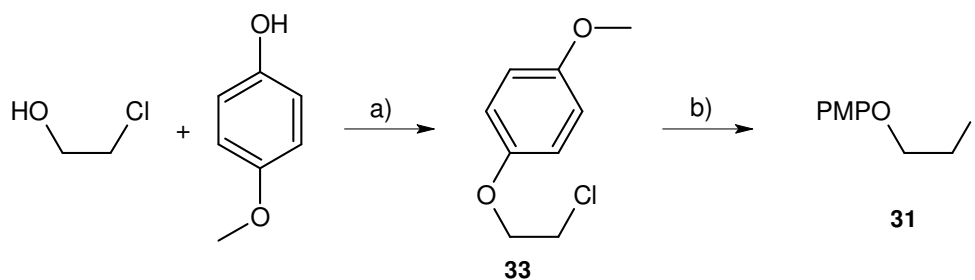


Abb. 41: Herstellung des Iodalkans **31** a) PPh₃, DEAD, 0 °C, RT, 74 %
b) NaI, Aceton, 4 Tage, 83 %

2-Chlorethanol wurde mit 4-Hydroxyanisol, Triphenylphosphin und DEAD zur Reaktion gebracht. Nach Reinigung über Kieselgel wurde 1-(2-Chloroethoxy)-4-methoxybenzol (**33**) in 74 %iger Ausbeute erhalten. **33** wurde mit 2.5 Äquivalenten Natriumiodid in Aceton vier Tage unter Rückfluß gekocht und wässrig mit Natriumthiosulfatlösung aufgearbeitet. Man erhielt **31** in 83 %iger Ausbeute als farblose Kristalle.

1976 publizierten ENDERS et al. erstmals die Anwendung von (S)-1-Amino-2-methoxymethylpyrrolidin (SAMP) als chirales Auxiliar für enantioselektive Reaktionen.^[49] Die Herstellung gelang ausgehend von *S*-Prolin in vier Schritten, das enantiomere RAMP wurde aus *R*-Glutaminsäure in sechs Schritten erhalten. Beide Reagenzien sind heute käuflich zu erhalten.

Für die hier durchgeführte Synthese ist der Mechanismus der SAMP-Reaktion in Abb. 42 dargestellt. Die Darstellung des entsprechenden Hydrazons **34** aus Ketoverbindung und SAMP erfolgt unter Wasserabtrennung und Rückfluß. Mechanistisch entscheidend ist die im nächsten Schritt folgende Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid zum Aza-Enolat.^[50] Die kovalente N-Li-Bindung ist polarisiert und liegt außerhalb der Enolatebene. Die positive Partialladung am Lithium dirigiert das Alkylhalogenid von dessen Seite an den Enolat-Kohlenstoff. Es wird ein diastereomeren- und enantiomerenreines SAMP-Hydrazon **35** gebildet. Die Abspaltung des Auxiliars kann auf mehrere Arten erfolgen; oftmals eingesetzt ist die Ozonolyse oder die Oxidation mit Magnesiummonoperoxyphthalat (MMPP), wodurch neben dem gewünschten Keton **36** das Nitroso-Derivat des SAMP-Auxiliars gebildet wird. Die NO-Gruppe lässt sich zu einer NH₂-Gruppe reduzieren; so kann das ursprüngliche Auxiliar zurückgewonnen werden.^[50]

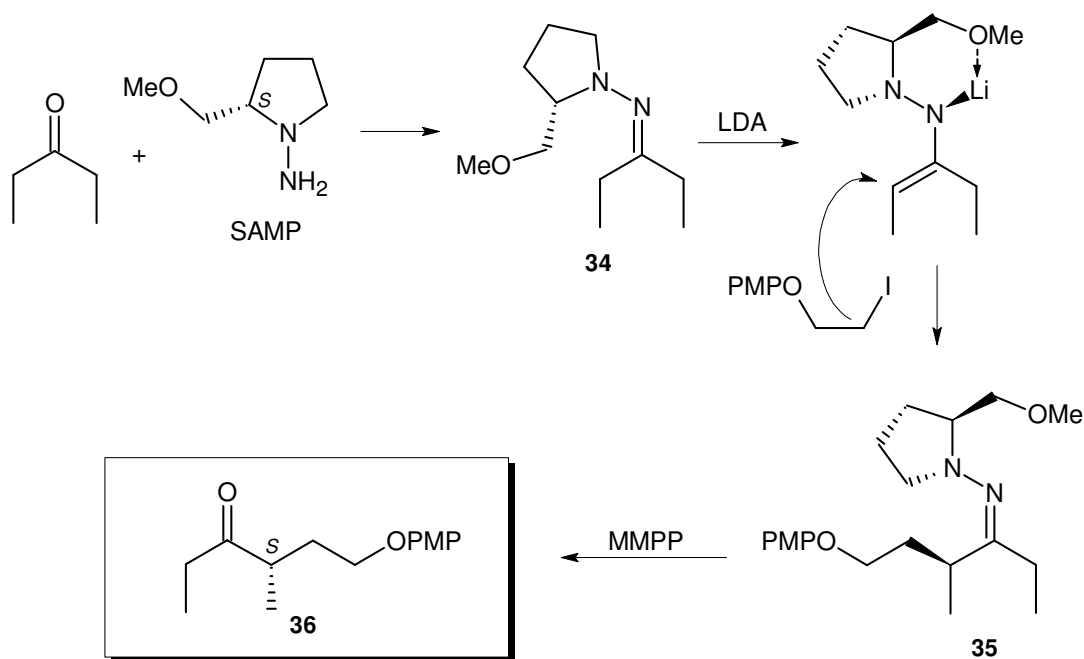


Abb. 42: Mechanismus der SAMP-Reaktion

Von wasserfreiem 3-Pentanon und SAMP wurden equimolare Mengen in absoluten Dichlormethan mit aktiviertem, gepulvertem Molsieb unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß bei 50 °C über Nacht gerührt. Nach Entfernen des Molsiebs und des Lösungsmittels resultierte in 77 % Ausbeute **34** als gelbes Öl. Eine Reinigung über Kieselgel wie bei ENDERS^[46] beschrieben, gelang nicht, da vermutlich durch das saure Milieu des Kieselgels das Hydroazon wieder gespalten wurde. Daher wurde das Rohprodukt, das nach NMR-Analytik einheitlich war, direkt weiterverwendet.

Zur Alkylierung wurde zu *in situ* hergestelltem LDA zuerst bei 0 °C Hydrazone **34**, dann nach vier Stunden auf -90 °C gekühlt und Iodid **31** zugegeben. Nach wässriger Aufarbeitung und präparativer MPLC (MeOH/H₂O = 77/23) wurde alkyliertes Hydrazone **35** in 33 % Ausbeute isoliert.

Die Abspaltung des SAMP-Auxiliars von **35** gelang mit 1.2 Äquivalenten Magnesiummonoperoxyphthalat in Methanol/pH 7-Puffer bei -15 °C. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung über Kieselgel resultierte Keton **36** als gelbliches Öl in 83 % Ausbeute.

4.4.2 Aldol-Reaktion

Die Synthese von Aldehyd **32**, der über eine Aldolreaktion als linke Seitenkette eingeführt werden soll, ist in Abb. 43 dargestellt. Ausgehend von 1,3-Propandiol wurde die Benzylgruppe über ein cyclisches Acetal **37** eingeführt,^[51] welches dann reduktiv mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL-H) zu Benzylether **38** geöffnet wird.^[52]

DIBAL-H ist ein häufig verwendetes Hydrid-Donor-Reagenz mit Lewis-Säure-Eigenschaften, das meist für die selektive Reduktion von Carbonylverbindungen bis zur Stufe des Aldehyds eingesetzt wird, aber auch elektrophil wie hier den Acetal-Sauerstoff komplexieren und somit zur Öffnung aktivieren kann.^[53]

Die Oxidation zum Aldehyd erfolgt mittels einer DESS-MARTIN-Oxidation. Oxidationsmittel ist hierbei das nach D.B. Dess und J.C. Martin benannte Dess-Martin-Periodinan (DMP)^[54], ein gemischtes Anhydrid aus einer Aryliod(III)säure und zwei unterschiedlichen Carbonsäuren.^[55]

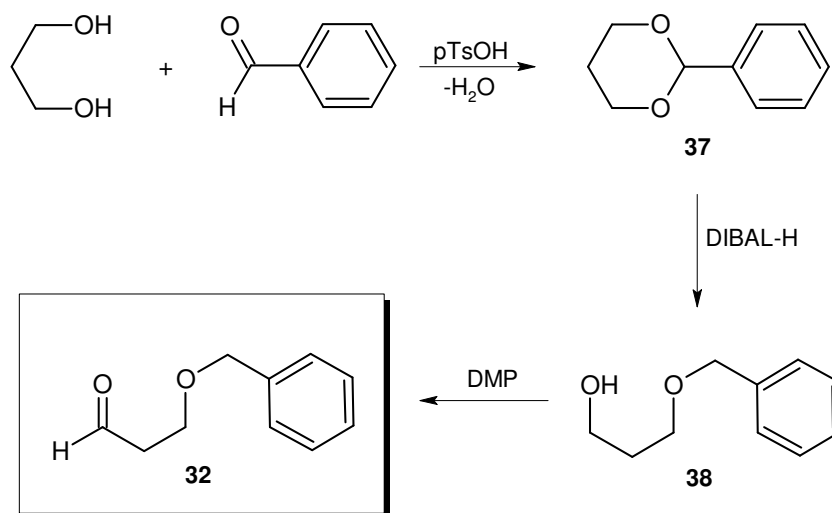


Abb. 43: Synthese von Aldehyd **32** (linke Seitenkette) in 3 Stufen (62 % Ausbeute gesamt)

Aus 1,3-Propandiol konnten mit einem Equivalent Benzaldehyd und 0.2 Equivalenten *p*-Toluolsulfonsäure in Toluol 94 % Acetal **37** erhalten werden. **37** wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt. Die Reduktion wurde bei -78°C unter Stickstoff mit drei Equivalenten DIBAL-H durchgeführt, wobei Benzylether **38** wiederum in 94 %iger Ausbeute erhalten wurde.^[52] Anschließend wurde die Oxidation mit 1.2 Equivalenten Dess-Martin-Periodinan in Dichlormethan durchgeführt.^[56] Aldehyd **32** konnte in 71 %iger Ausbeute isoliert werden.

Den nächsten Schritt stellte die Aldolreaktion dar, die in zahlreichen Varianten beschrieben ist. Je nach Reaktionsführung kann *syn*- oder *anti*-Selektivität zum schon existierenden Stereozentrum erreicht werden. Für die nach Kapitel 4.1 wahrscheinlichsten Diastereomere des Diol-Fragmentes **28a** wäre es vorteilhaft, die Aldolreaktion so durchzuführen, dass sie zwei Produkte liefert, sowohl *syn* zum Stereozentrum C4 (**39**) als auch *anti* dazu (**40**) (Abb. 44). Diese Diastereomere könnten dann chromatographisch getrennt und jeweils in eine *syn*-Reduktion eingesetzt werden, die dann die gewünschten relativen Konfigurationen der Diastereomere analog zu all-*syn*-**22b** und *syn-syn-anti*-**22d** (s. Kapitel 4.1) lieferte.

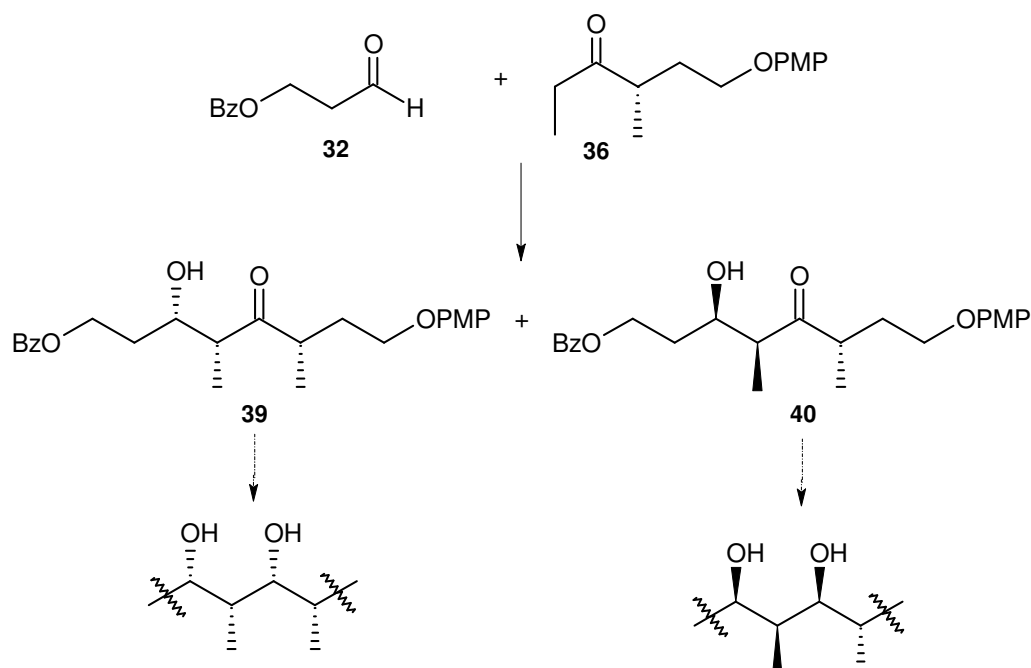


Abb. 44: *syn* und *anti*- Produkte **39** und **40** der geplanten Aldolreaktion und geplante Folgereaktion: *syn*-selektive Reduktion zu gewünschten Diastereomeren

Die von ENDERS et al. verwendete Titan-Aldol-Reaktion führte im dort untersuchten Fall zu einem *syn/anti* = 2/1 Verhältnis der Produkte.^[46] Von EVANS et al. durchgeführte Untersuchungen zeigen, dass mit Titan-tetrachlorid die Aldol-Reaktion in bestimmten Fällen bis 99 % *syn*-Selektivität erreicht.^[57,58]

Zur Erklärung der Favourisierung der *syn*-Produkte wird wieder ein sechsgliedriger Übergangszustand herangezogen.^[58] Es werden zwei Kriterien betrachtet: Die Orientierung von Aldehyd und Enolat ist am günstigsten, wenn 1. der größte Enolat-Substituent R_L antiperiplanar zur sich bildenden Bindung orientiert ist und 2. ein größtmöglicher Abstand zwischen Metall (hier Titan) und dem zweitgrößten Enolat-Substituent R_M gewahrt ist

(Abb. 45). Dies ist nur bei einem Angriff des Aldehyds von „vorn“ (vor der Papierebene) an das Enolat möglich. Hieraus ergibt sich Hauptprodukt **39** (all-*syn*). Bei einem Angriff von hinten ergibt sich bei antiperiplanarer Orientierung von R_L automatisch eine Wechselwirkung zwischen R_M und dem Titan. Es resultiert das weniger begünstigte Nebenprodukt **40**, bei dem die Methylgruppen *anti* orientiert sind.

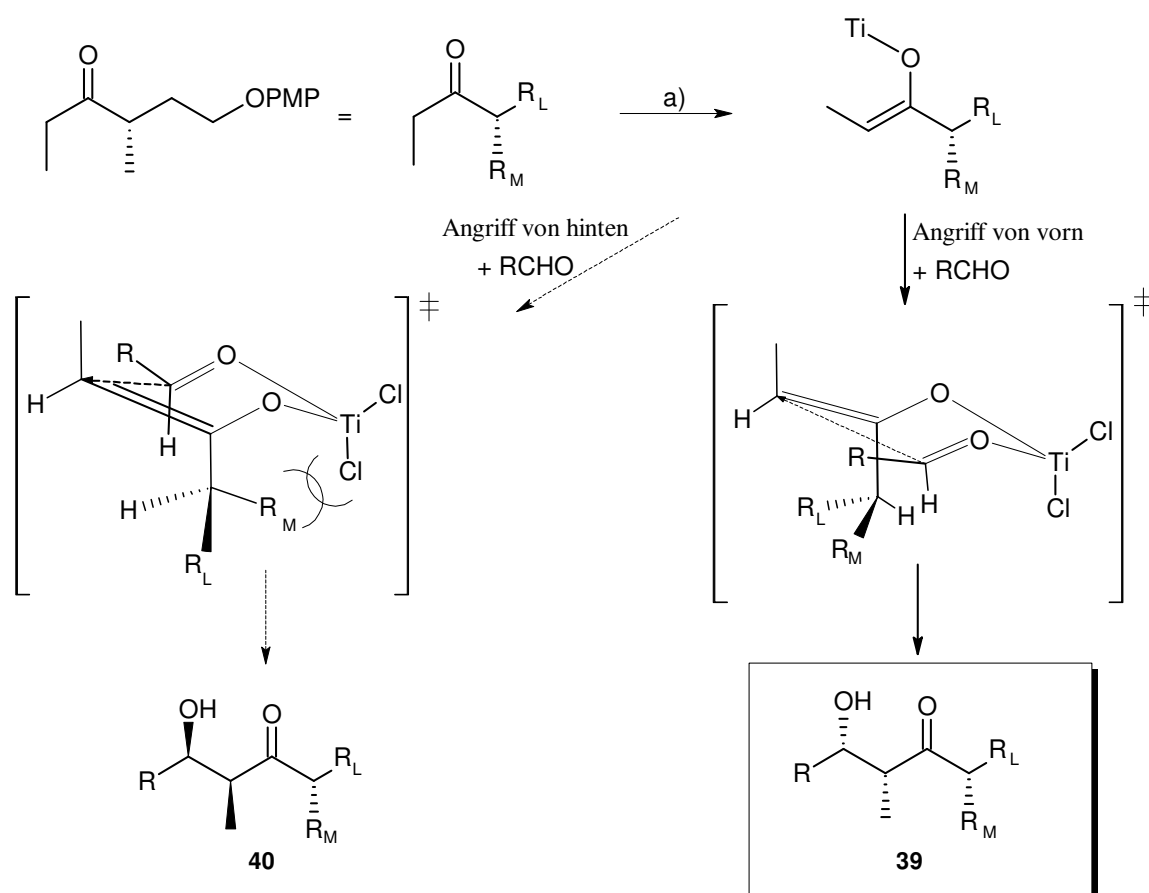


Abb. 45: Stereoselektivität bei der Titan-Aldol-Reaktion: a) Enolatbildung mit TiCl_4
Angriff von hinten: ungünstig; Angriff von vorn: begünstigt!

Eine Umsetzung von Keton **36** mit Titan-tetrachlorid, Diisopropylamin und zwei Äquivalenten Aldehyd **32** bei -78°C ergab nach säulenchromatographischer Reinigung 62 % Produktgemisch der Aldolprodukte **39** und **40**.

Eine HPLC-Analytik zeigte ein Produktverhältnis von circa zwei zu eins, analog der ENDERSschen Ergebnisse. Die Diastereomere konnten mittels präparativer HPLC getrennt werden, wobei man bedingt durch Aufarbeitungsverluste **39** und **40** in jeweils 31 % Ausbeute erhielt.

4.4.3 *Syn*-Reduktion

Die erhaltenen Aldolprodukte **39** und **40** mußten nun einer *syn*-selektiven Reduktion unterzogen werden. Das Zielprodukt, ein 1,3-Diol, ist in Naturstoffen ein häufig vorkommendes Strukturmerkmal,^[59,60] wofür sowohl *anti*- als auch *syn*-selektive Synthesemethoden bekannt sind.^[61]

Zur Reduktion von β -Hydroxyketonen zu *syn*-1,3-Diolen werden häufig Diethylmethoxyboran und Natriumborhydrid in einem THF-Methanol-Gemisch eingesetzt, Beispiele sind die Synthese von Discodermolid-Fragmenten^[62] und die Totalsynthese von Salicylihalamid A.^[63]

Generell bilden sich *syn*-Diole, wenn mit dem Koordinationspartner ein ausreichend fester cyclischer Komplex in einer bevorzugten Konformation (**A**) gebildet werden kann, an den das Hydrid von der weniger gehinderten Seite angreift (Abb. 46). Konformation **B** ist ungünstig, da es zu einer 1,3-axialen Wechselwirkung zwischen dem Ethyl-Liganden am Bor und der Alkylkette R^1 kommt.^[59]

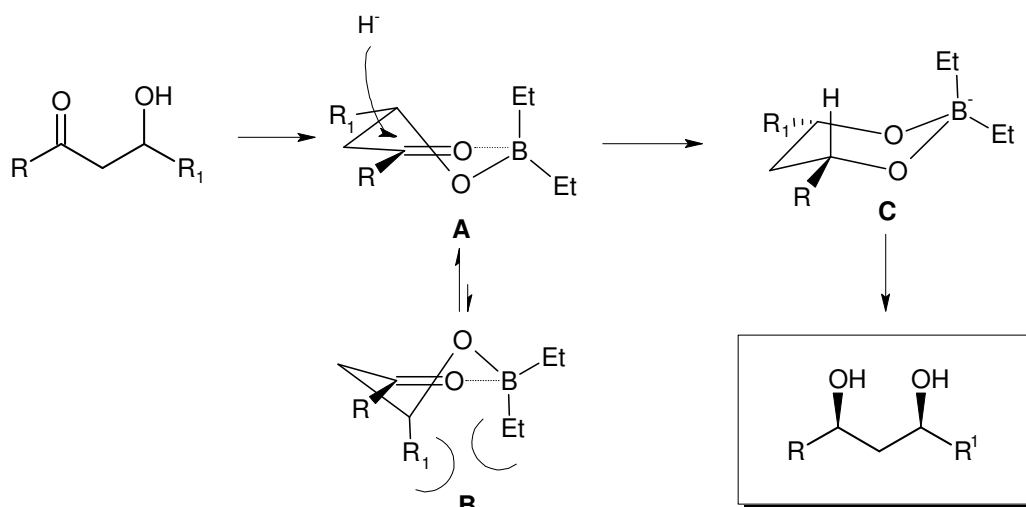


Abb. 46: Erklärung der *syn*-selektiven Reduktion bei β -Hydroxyketonen mit Dialkylboran

Der Angriff des Hydrid-Ions erfolgt diastereoselektiv – es greift von der Seite an, die dem quasiäquatorial orientierten Substituenten R^1 gegenüberliegt. Diese Selektivität beruht auf dem sich bildenden Übergangszustand **C**, worin das Hydrid-Ion eine axiale Position an dem sich bildenden Sechsring einnimmt.^[64]

Die Anwesenheit eines zusätzlichen α -Stereozyentrums beeinflusst die Stereoselektivität. Eine *syn*- α,β -Substituentenbeziehung verstärkt den *syn*-dirigierenden Effekt, da weitere sterische Hinderungen zwischen den ekliptisch stehenden Gruppen R und in diesem Fall Methyl (Me) auftreten können (Konformation **B'** in Abb. 47).^[59]

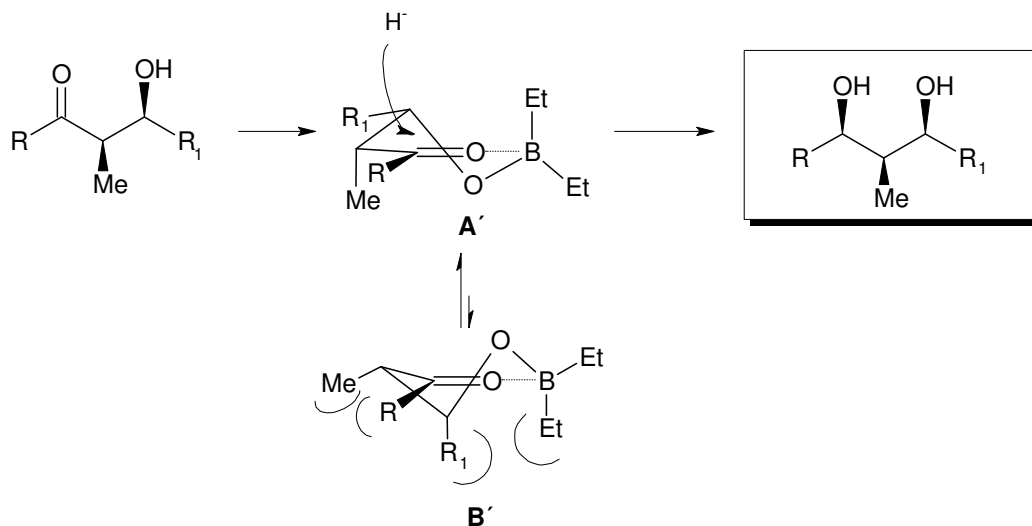


Abb. 47: Verstärkung der *syn*-Selektivität bei der Reduktion von β -Hydroxyketonen durch α,β -*syn*-ständige Substituenten

Somit erfüllten die β -Hydroxyketone **39** und **40** die Voraussetzungen, unter diesen Bedingungen (Diethylmethoxyboran und Natriumborhydrid) hoch selektiv zu den jeweiligen Diolen all-*syn*-**41** und *syn-syn-anti*-**42** reduziert zu werden (Abb. 48).

Keton **39** wurde in THF/Methanol bei -78°C gelöst und mit 1-molarer Diethylmethoxyboran-Lösung und Natriumborhydrid innerhalb von drei Stunden bei -78°C reduziert. Bei -30°C wurde die Reaktion durch Zugabe von 1N Salzsäure gequenchet. Nach extraktiver Aufarbeitung wurden die Borate sechsmal mit Methanol unter Zusatz von 1 % Essigsäure und zweimal mit Heptan bei 40°C azeotrop abdestilliert. Eine Kieselgelchromatographie ergab all-*syn*-Diol **41** als farbloses Öl in 58 % iger Ausbeute. Analog wurde Diastereomer **40** unter denselben Bedingungen reduziert und aufgearbeitet. Man erhielt *syn-syn-anti*-Diol **42** in 75 % iger Ausbeute.

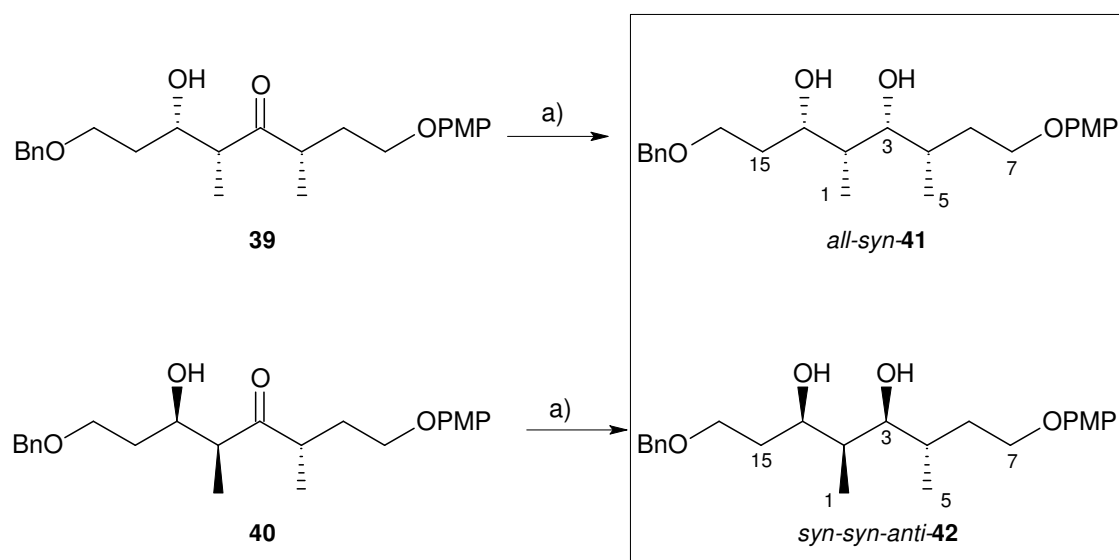


Abb. 48: *syn*-Reduktion der Ketone **39** und **40**

a) 1. Diethylmethoxyboran in THF/MeOH, -78 °C, 2. NaBH₄, 3 h

Die Diastereomere **41** und **42** unterscheiden sich deutlich im ¹H-NMR. Die unterschiedliche Stellung der Methylgruppen zueinander zeigt sich an der Lage ihrer Dubletts. Beim all-*syn*-Isomer **41** fallen die beiden Signale fast übereinander, beim *syn-syn-anti*-Isomer sind sie deutlich getrennt.

Tabelle 2: ¹H-NMR Verschiebungen der Methylgruppen in **41** und **42**

Isomer	H-1: δ[ppm]	H-5: δ[ppm]
41 (all- <i>syn</i>)	0.92	0.88
42 (<i>syn-syn-anti</i>)	0.95	1.04

4.4.4 Schutzgruppenumwandlung

Die weiteren Syntheseschritte wurden zunächst nur am *syn-syn-anti*-Diastereomer **42** durchgeführt, um zu prüfen, ob die anschließenden Reaktionen Acetalisierung und Schutzgruppenabspaltung wie geplant ablaufen. Zuerst wurde das Diol in das Methylphenyl-Acetal überführt (Abb. 49).

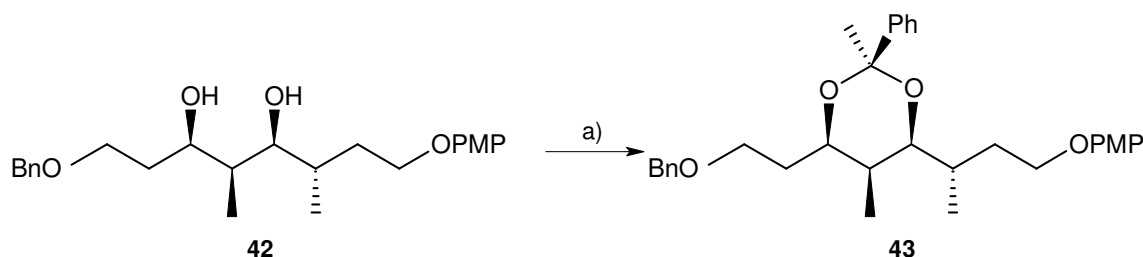


Abb. 49: Acetalisierung der Diolfunktion, a) Acetophenondimethylketal, PPTS, 6h, 76%

Diol **42** wurde in Dichlormethan mit Pyridinium-*p*-toluolsulfonat und Acetophenondimethylketal im 10-fachen Überschuß umgesetzt.^[65] Nach sechs Stunden bei Raumtemperatur zeigte sowohl die Dünnschichtchromatographie als auch die HPLC-Analytik die vollständige Bildung eines sehr lipophilen Produktes. Eine säulenchromatographische Reinigung ergab **43** in 76 % iger Ausbeute. Die HPLC-MS-Analytik zeigte die erwartete Produktmasse von 505.3 $[M+H^+]$ an. Im NMR tauchen zusätzlich die Methylgruppe am Acetal bei $\delta = 1.62$ ppm (Singulett) und die zusätzlichen benzyllischen Protonen auf.

Die Reaktion erzeugt ein neues Stereozentrum; das Signal der neuen Methylgruppe als scharfes Singulett zeigt aber, dass selektiv nur ein Diastereomer entstanden ist. Aus sterischen Gründen nimmt die voluminöse Phenylgruppe in der Sesselkonformation des Acetal-Sechsrings die äquatoriale Position ein, wie später beim Diol-Fragment über NOEs gezeigt wird (s. Kapitel 5.1.1).

Für Vergleichszwecke mußte nun die PMP-Schutzgruppe in eine Benzyl-Gruppe umgewandelt werden, um gleiche Endgruppen zu erhalten, wie sie auch beim Abbaufragment **28a** vorliegen sollten.

Die Abspaltung der PMP-Gruppe ist selektiv mit Cerammoniumnitrat (CAN) in Acetonitril / Wasser-Gemisch möglich.^[66]

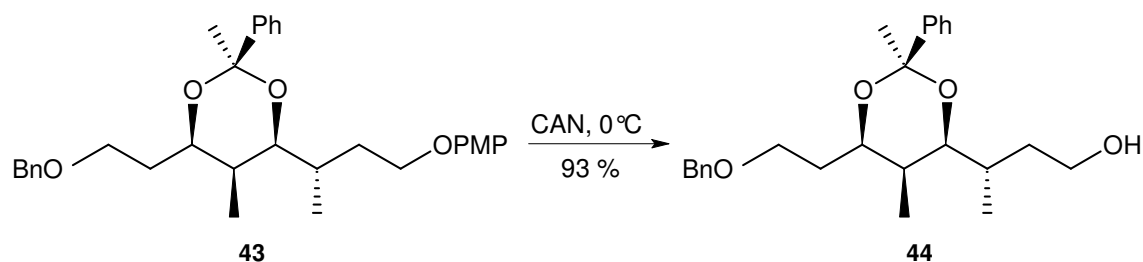


Abb. 50: Abspaltung der PMP-Schutzgruppe mit Cerammoniumnitrat

Entsprechend wurde **43** in einem Acetonitril/Wasser-Gemisch (4/1) bei 0°C portionsweise mit Cerammoniumnitrat versetzt. Nach sechs Minuten wurde mit Dichlormethan verdünnt und wässrig aufgearbeitet. HPLC-MS-Analytik zeigte quantitative Umsetzung zu freiem Alkohol **44**. Man erhielt nach Extraktion und Trocknung **44** in 93%iger Ausbeute als gelbliches Öl. Im ^1H -NMR fehlten nun die PMP-Signale (Aromaten-Singulett und Methyl-Singulett), während die Signale der Methylgruppen und der Benzyl-Gruppen nach wie vor vorhanden waren.

Zur Einführung der Benzylgruppe wurde die Methode von CZERNECKI^[67] benutzt, mit Natriumhydrid als Base und einem katalytischen Zusatz von Tetrabutylammoniumiodid.

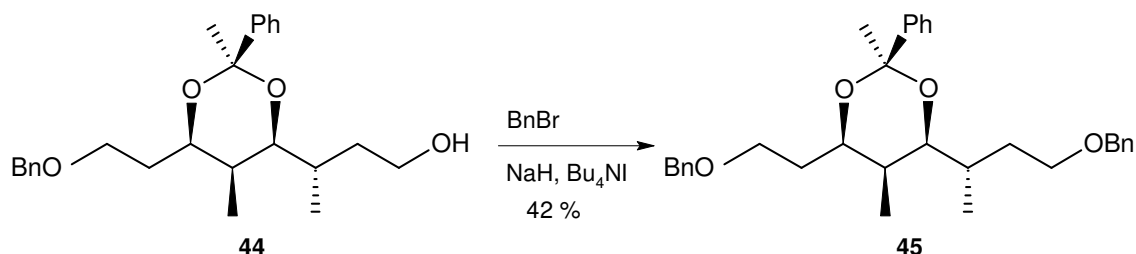


Abb. 51: Einführung der Benzylgruppe am rechten Kettenende

Die Reaktion wurde unter Stickstoff mit frisch destilliertem Benzylbromid und Natriumhydrid bei 0 °C in DMF durchgeführt. Erst eine Reaktionszeit von zwei mal 20 Stunden zeigte im HPLC-MS die Bildung von **45** in circa 40 % Umsatz. Nach wässriger Aufarbeitung und Extraktion wurde über eine präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt, woraus in 42 %iger Ausbeute Bisbenzylether **45** resultierte.

45 entspricht in der Konstitution Fragment **28a**, das aus dem Osmiumtetroxid-Abbau von Cruentaren B-Diacetal (**26**) zu erwarten war.

4.5 Übersicht über die Synthese von geschütztem Diol-Fragment 45

Acetal **45**, das in der Konstitution Naturstoffabbau-Fragment **28a** entspricht, wurde synthetisch in acht Stufen (zusätzlich drei Stufen für **32** und zwei Stufen für **31**) in 1.4 % Ausbeute synthetisiert (Abb. 52).

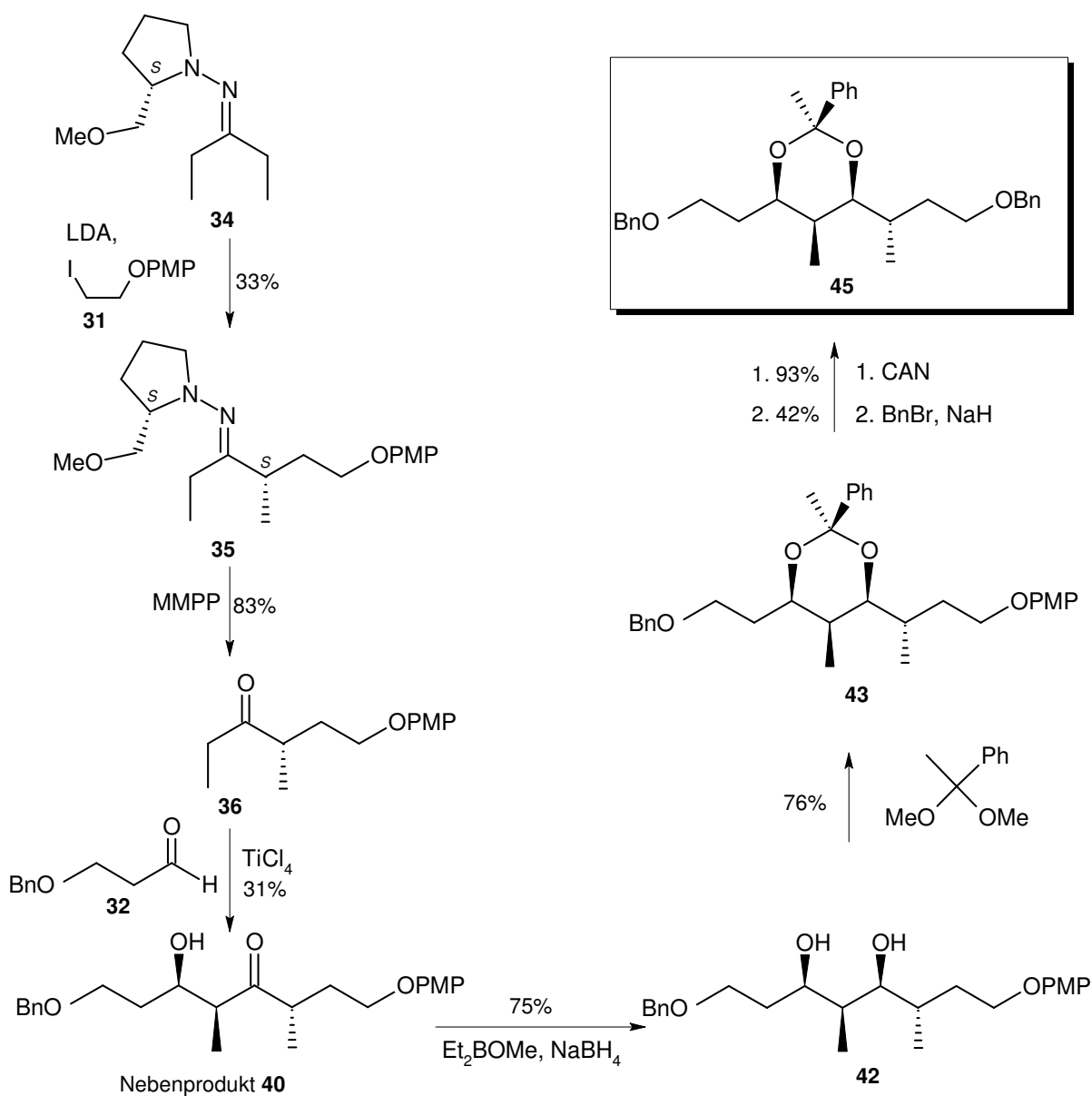


Abb. 52: Übersicht über die Synthese von **45** (entspricht in der Konstitution Abbau-Fragment **28a**)

4.6 Abbau von Cruentaren B-Bisacetal (26) mit Osmiumtetroxid / NaIO₄

In einem analytischen Vorversuch wurde in einer Eintopfreaktion **26** mit Osmiumtetroxid und *N*-Methyl-morpholin-*N*-oxid (NMO) als Oxidationsmittel dihydroxyliert. Das Rohprodukt wurde mit einer Lösung von Natriumperiodat in Wasser/THF versetzt und nach 40 Minuten wässrig aufgearbeitet. Nun wurde mit Natriumborhydrid bei 0°C reduziert. Nach saurer, wässriger Aufarbeitung wurde aus der Rohmischung ein HPLC-MS aufgenommen. Die erwarteten Fragmente zeigt Abb. 53.

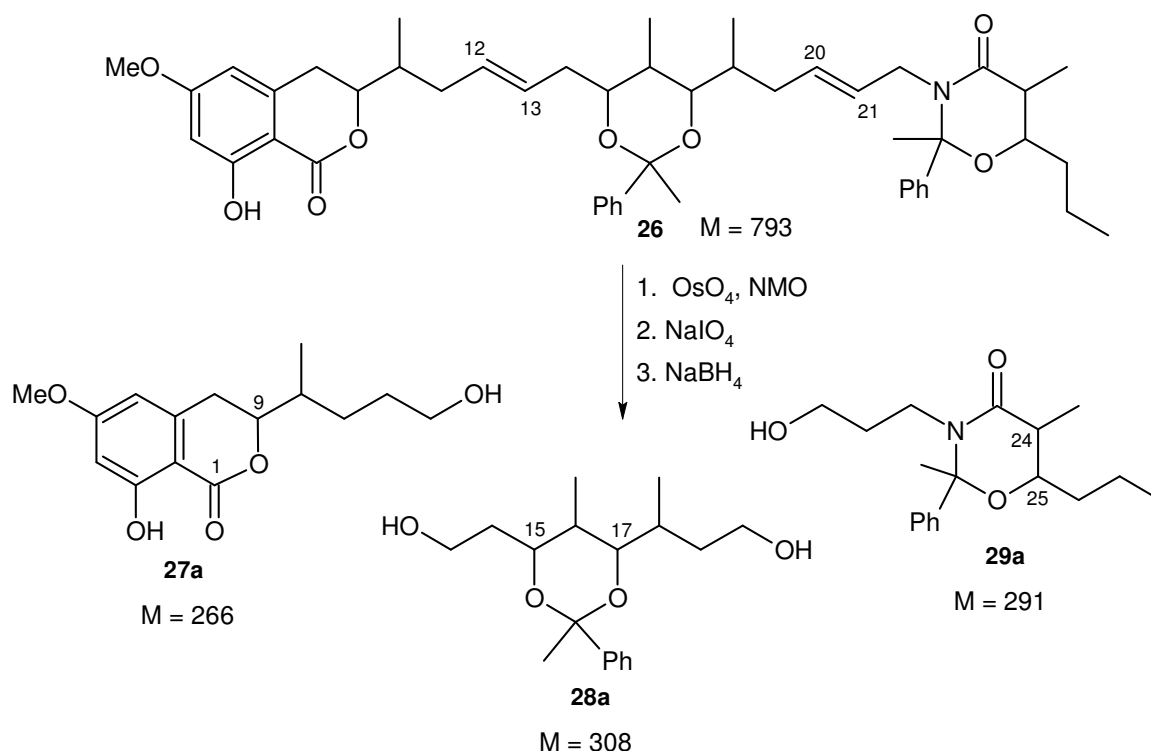


Abb. 53: Erwartete Fragmente aus dem oxidativen Abbau von **26**
27a: Lacton-Fragment (M = 266), **28a**: Diol-Fragment (M = 308),
29a: Amid-Fragment (M = 291)

Das HPLC-MS zeigte zwei Hauptpeaks (Abb. 54). Der Peak bei 12.7 Minuten mit dem charakteristischen Cruentaren-Chromophor konnte eindeutig dem Lacton-Fragment **27a** zugeordnet werden ($m/z = 265 [M^-]$, aus $266 - 1(H^+)$).

Der Peak bei 14.3 Minuten zeigte im Massenspektrum einen Molekülionenpeak von $m/z = 329 [M^-]$, der sich aus der gesuchten Masse für das Diol-Fragment **28a** (308) + 23 (Natrium) - 2 ($2H^+$) ergibt.

Eine Massensuche nach dem Amid-Fragment ($M = 291$) zeigte ebenfalls bei 14.3 Minuten einen Treffer. Im Massenspektrum war $m/z = 314 [M^+]$ zu finden, was sich aus der gesuchten Masse für das Amid-Fragment (291) + 23 (Natrium) ergibt, so dass unter diesem Peak zwei Substanzen **28a** und **29a** liegen. Im HPLC-MS ist häufig eine um 23 höhere Masse zu finden, da Natrium aus dem Pufferlaufmittel ein Klusterion bildet. Aus den gefundenen Molekülionenpeaks ließen sich allerdings keine Aussagen über Mengen-Verhältnisse der jeweiligen Substanzen treffen.

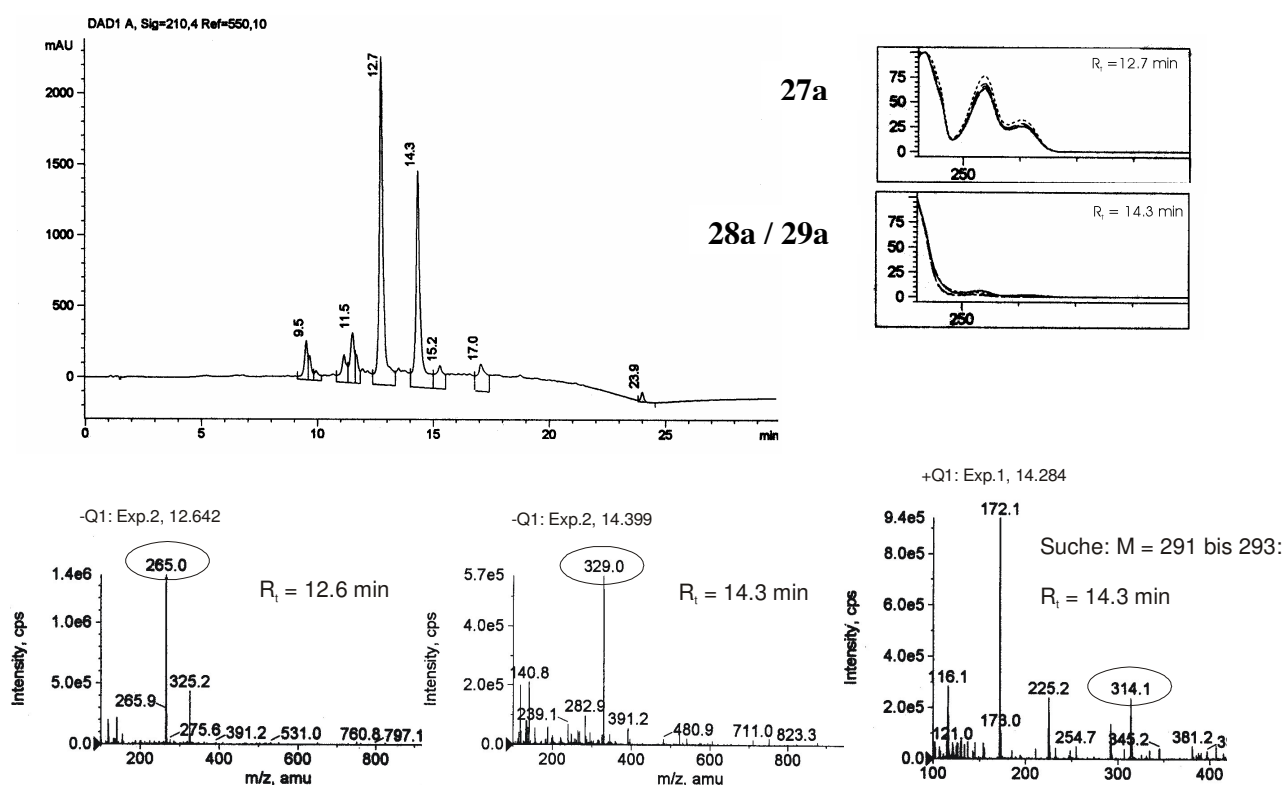


Abb. 54: HPLC-MS des oxidativen Abbaus von **26**; UV-Spektren und MS-Spektren der beiden Hauptpeaks sowie das MS der Massensuche nach 291.

Als nach Optimierung der Fermentation durch KUNZE et al.^[68] über 100 mg Cruentaren A (**9**) zur Verfügung standen, wurde ein präparativer Ansatz zur Acetalisierung durchgeführt. Aus 87 mg Cruentaren B (**10**), 20 Äquivalenten 1,1-Dimethoxyethylbenzol und PPTS unter Rückfluß bei 40 °C erhielt man nach wässriger Aufarbeitung und Reinigung über eine Kieselgelsäule Cruentaren B - Bisacetal (**26**) in 74 %iger Ausbeute.

40 mg **26** wurden in die Hydroxylierung mit Osmiumtetroxid/NMO in Aceton/Wasser ($1/1$) eingesetzt. Die *cis*-selektive Dihydroxylierung kann bei zwei Doppelbindungen vier

Diastereomere bilden, was die detektierten vier aufeinanderfolgenden Peaks mit der Masse $m/z = 862$ [$M(861) + 1(H^+)$] in der HPLC-MS-Analytik des Produktgemisches erklärt.

Nach Weiterreaktion mit Natriumperiodat zu den Aldehyd-Fragmenten beobachtete man im HPLC-MS des Rohproduktgemisches nur zwei Hauptpeaks mit den Massen 264 (Lacton-Fragment mit Aldehydfunktion **27**) und 289 (Amid-Fragment mit Aldehydfunktion **29**). Das Diol-Fragment konnte nicht detektiert werden.

Die weitere Umsetzung des Rohgemisches mit Natriumborhydrid ergab nach Aufarbeitung nur einen einzigen Peak im HPLC-MS mit $m/z = 265$ [M^-], der Masse des Lacton-Fragmentes **27a**.

Die Suche nach den übrigen zwei Fragmenten **28a** und **29a** blieb erfolglos. Möglicherweise hatte beim Diol-Fragment bereits auf der Aldehydstufe eine Nebenreaktion stattgefunden, bei der der Sauerstoff des Aldehyds (möglicherweise auch als Hydrat vorliegend) am Acetalkohlenstoff angriff, so dass sich ein Sechsringether bilden konnte (Abb. 55). Die Methylphenyl-Acetalgruppe wurde abgespalten und das Fragment war so nicht mehr im UV detektierbar.

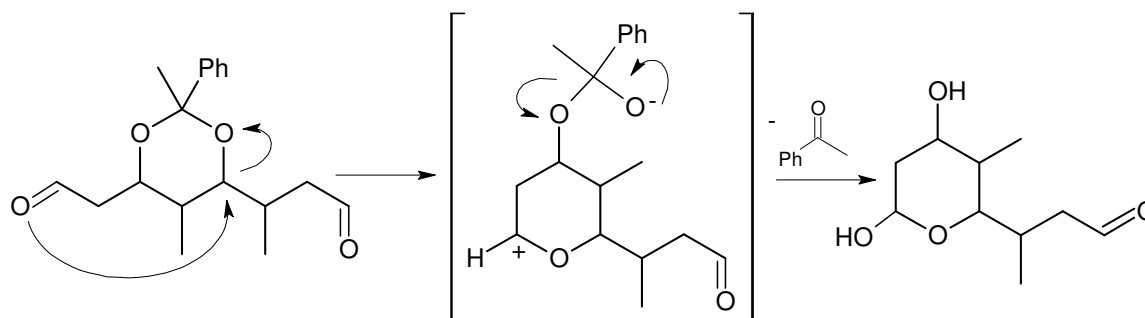


Abb. 55: Mögliche Erklärung zum Verlust des Diol-Fragments

Entsprechend könnte der Angriff auch von der anderen Aldehydfunktion ausgehen, wodurch sich dann ein Fünfringether gebildet hätte, jedoch ist die Bildung eines Sechsrings wahrscheinlicher. Leider konnte keines dieser Umwandlungsprodukte isoliert oder nachgewiesen werden.

Der Verlust der Acetalgruppe aus dem Amid-Fragment könnte sauer katalysiert abgelaufen sein, da bei der Reduktion mit Natriumborhydrid sauer aufgearbeitet wurde.

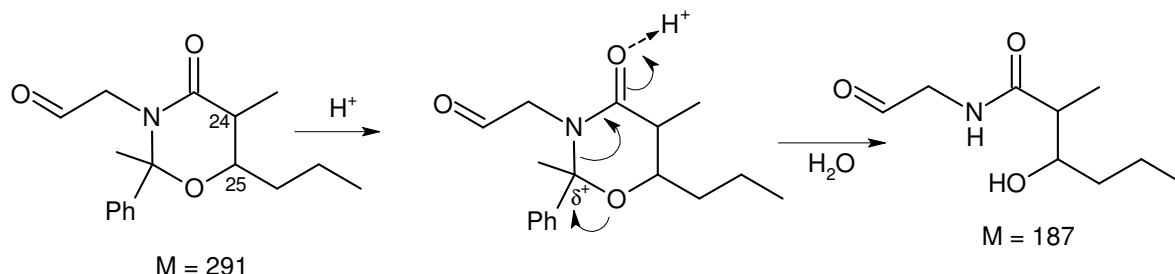


Abb. 56: Mögliche Abspaltung der Acetalgruppe im Amid-Fragment

Im Unterschied zum analytischen Versuch traten bei der präparativen Durchführung längere Eindampf- und Trocknungszeiten auf, so daß eine verstärkte Säureeinwirkung die Nebenreaktionen verursacht haben kann.

Das Rohgemisch wurde mittels präparativer HPLC getrennt, wobei Lacton-Fragment **27a** in 61 %iger Ausbeute isoliert wurde. Dieses Fragment wurde zur Untersuchung der Stereozentren C-9 und C-10 verwendet (s. Kapitel 6).

Nach diesen oxidativen Abbauversuchen wurde die Cross-Metathese mit Ethylen als mildere Abbaumethode getestet, da diese Reaktion katalytisch verläuft und keine Säuren oder Basen, die zu Nebenreaktionen führen können, benötigt werden. Diese Methode verlief sehr erfolgreich (s. Kapitel 5.1), so dass der Abbau nach obiger Methode nicht weiter verfolgt wurde, da die verbliebenen Reserven an Cruentaren und Bisacetal **26** für den Metathese-Abbau benötigt wurden.

5 Aufklärung der Stereozentren im Diol-Segment über Metathese-Abbau

5.1 Abbau von Cruentaren B–Bisacetal (26) durch Cross-Metathese

Eine in der letzten Zeit vielfach eingesetzte Methode zur Spaltung und Knüpfung von Doppelbindungen ist die Olefin-Metathese. Die Reaktion läuft nach einem Kettenmechanismus unter Bildung eines Metall-Carben-Komplexes ab (Chauvin-Mechanismus).^[69,70] Die Verwendung von Ethylen als Reaktand im Überschuß bewirkt die saubere Spaltung unter Bildung endständiger Doppelbindungen.

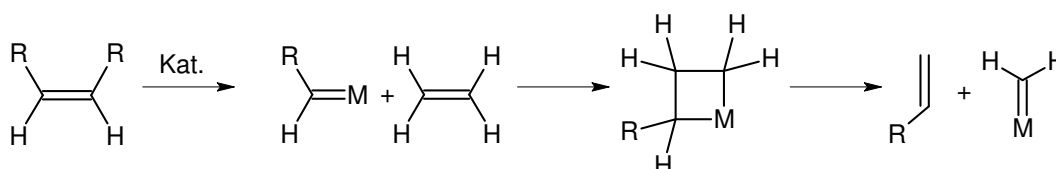


Abb. 57: Prinzip der Olefin-Metathese mit Ethylen

Als Katalysatoren werden die von SCHROCK et al. entwickelten Übergangsmetallkomplexe aus Wolfram und Molybdän oder die von GRUBBS et al. eingeführten Rutheniumkomplexe eingesetzt.^[71] Neuere Entwicklungen zeigen Rutheniumverbindungen mit unterschiedlichen Liganden als äußerst aktive Metathese-Katalysatoren, die im Gegensatz zu Molybdän-Katalysatoren viele funktionelle Gruppen tolerieren und luftstabil sind.

Der ursprüngliche Grubbs-Katalysator **46** („Grubbs I“) wurde von mehreren Forschergruppen weiterentwickelt. Dies führte zu Metathese-Katalysatoren der „2. Generation“ („Grubbs II“), indem formal eine Tricyclohexylphosphaneinheit gegen ein *N*-heterocyclisches Carben (NHC-Ligand) ausgetauscht worden ist (**47**, Abb. 58). Dieser Katalysator wies sowohl eine höhere Aktivität als auch Stabilität auf.^[72] 1999 entwickelten HOVEYDA et al. einen phosphanfreien Metathesekatalysator **48** („Grubbs III“), bei dem eine *ortho*-ständige Isopropoxygruppe den Komplex stabilisiert, aber leicht durch Substratmoleküle verdrängt werden kann.^[73] Alle drei Katalysatoren sind heute kommerziell erhältlich.

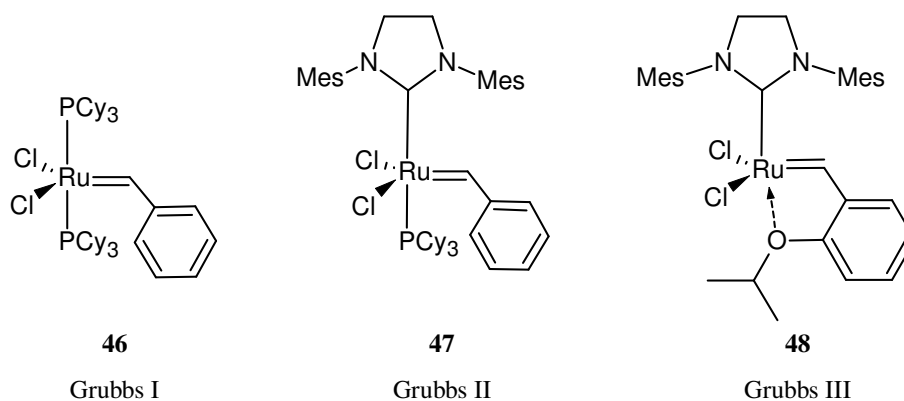


Abb. 58: Entwicklung der Metathese-Katalysatoren

Metathese von Cruentaren B-Bisacetal **26** mit Ethylen und Grubbs-III-Katalysator (1,3-Bis-(2,4,6-trimethylphenyl)-2-imidazolidinylidene)-dichloro-(*o*-isopropoxyphenylmethyl)-ruthenium) (**48**) lieferte nach präparativer HPLC-Trennung die drei erwarteten Fragmente **49** in 64 %, **50** in 48 % und **51** in 69 % Ausbeute. Als weitere partielle Abbauprodukte wurden ebenfalls größere Bruchstücke isoliert: das Lacton-Diol-Fragment **52** in 25 %iger und das Diol-Amid-Fragment **53** in 24 %iger Ausbeute (Abb. 59).

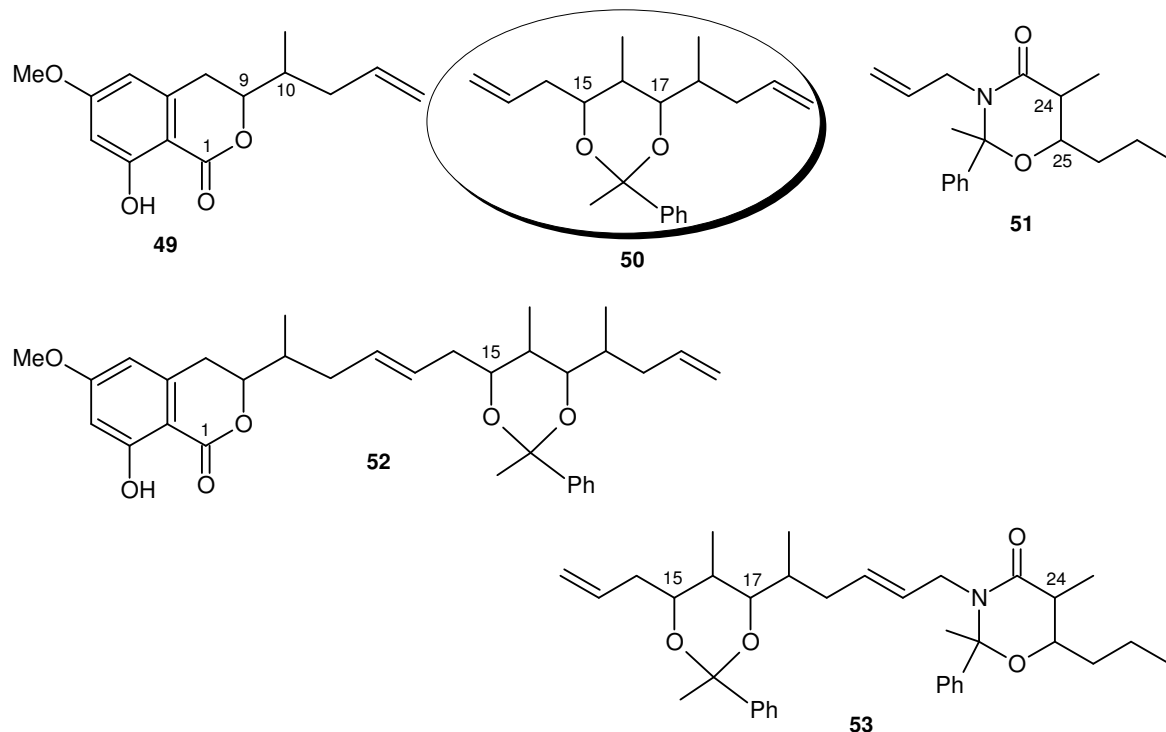


Abb. 59: Isolierte Fragmente des Metathese-Abbaus von **26**

Die über RP-HPLC isolierten Spaltprodukte waren durch Katalysator-Spuren schwarz gefärbt. Eine einfache Filtration über Kieselgel lieferte jedoch farblose Öle. Das für die Konfigurationsbestimmung erforderliche Diol-Fragment konnte somit als Diolefin **50** über Metathese-Abbau gewonnen werden.

5.1.1 Relative Konfiguration des Diol-Fragments **50**

Durch ^1H -NMR-Kopplungen und räumliche Wechselwirkungen zwischen Protonen (NOE-Effekte) im Fragment **50** konnte die relative Konfiguration dieses Fragmentes bestimmt werden, was im Cruentaren B-Bisacetal (**26**) aufgrund von Signalüberlagerungen nicht möglich war. Die ^1H -NMR-Kopplungen der drei Protonen im Sechsrings sind alle klein ($J = 2.3 \text{ Hz}$), was bedeutet, dass diese *cis*-konfiguriert vorliegen.^[74] Im ROESY-Spektrum waren NOEs zwischen H-2 und H-9, H-2 und H-3, H-14 und H-3 sowie H-14 und H-9 vorhanden, so dass alle diese Protonen jeweils zur selben Molekülseite orientiert sein müssen.

Die Kopplung von H-3 zu H-4 beträgt $J_{3,4} = 10 \text{ Hz}$, was einer *trans*-Konfiguration entspricht. Der Winkel zwischen diesen Protonen muß also nahe 0° oder nahe 180° liegen. Außerdem zeigte das ROESY-Spektrum eine schwache Wechselwirkung von H-6a und H-6b zu H-14, aber keinerlei NOEs von H-6a/b zu H-2, wodurch sich folgende relative Konfiguration formulieren ließ:

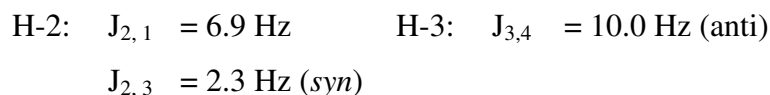
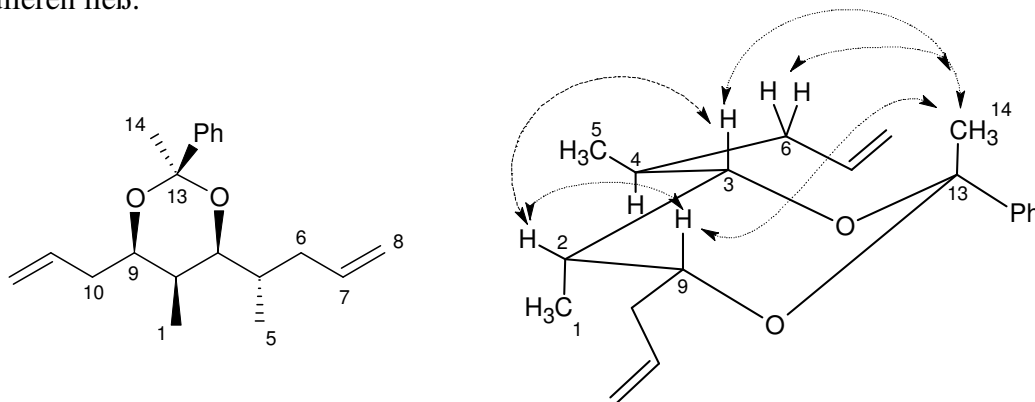


Abb. 60: Kopplungskonstanten und NOEs (Pfeile) im Diol-Fragment **50**

Die relative Konfiguration im Diol-Segmentes ist demnach *syn-syn-anti*, was mit der Vorraussage, die mittels der ^{13}C -NMR-Modell-Vergleiche in Kapitel 4.1 getroffen wurde, übereinstimmt und gleichzeitig das dortige Ergebnis der zwei gleich wahrscheinlichen Diastereomere *all-syn* und *syn-syn-anti* auf dieses *syn-syn-anti*-Diastereomer konkretisiert.

5.2 Retrosynthese von Diol-Fragment 50

Nun musste eine enantiomerenreine Synthese des *syn-syn-anti*-Diastereomers von Fragment **50** aus dem Metatheseabbau gefunden werden. Zu Vergleichszwecken sollte aber ebenfalls das *all-syn*-Diastereomer synthetisiert werden. Betrachtet man zum Vergleich das erwartete Diol-Fragment **28a** aus dem oxidativen Abbau und dessen Synthese, so wären nur die Seitenketten zu modifizierten, da nun eine C10-Kette mit Doppelbindung an beiden Enden, anstelle einer C8-Kette mit hydroxyfunktionalisierten Enden herzustellen war.

Eine Möglichkeit der Synthese ergibt sich aus dem Zwischenprodukt **43** der in Kapitel 4.4 beschriebenen Synthese. Die C8-Kette mit geschützten Hydroxygruppen an beiden Enden wäre zu entschützen (Benzyl z.B. mit Pd/C, PMP mit CAN)^[66] und die Hydroxygruppen zu Aldehyden zu oxidieren. Anschließend könnte eine C1-Wittig-Reaktion die C8-Kette an beiden Enden unter gleichzeitiger Bildung der Doppelbindungen verlängern (Abb. 61).^[75]

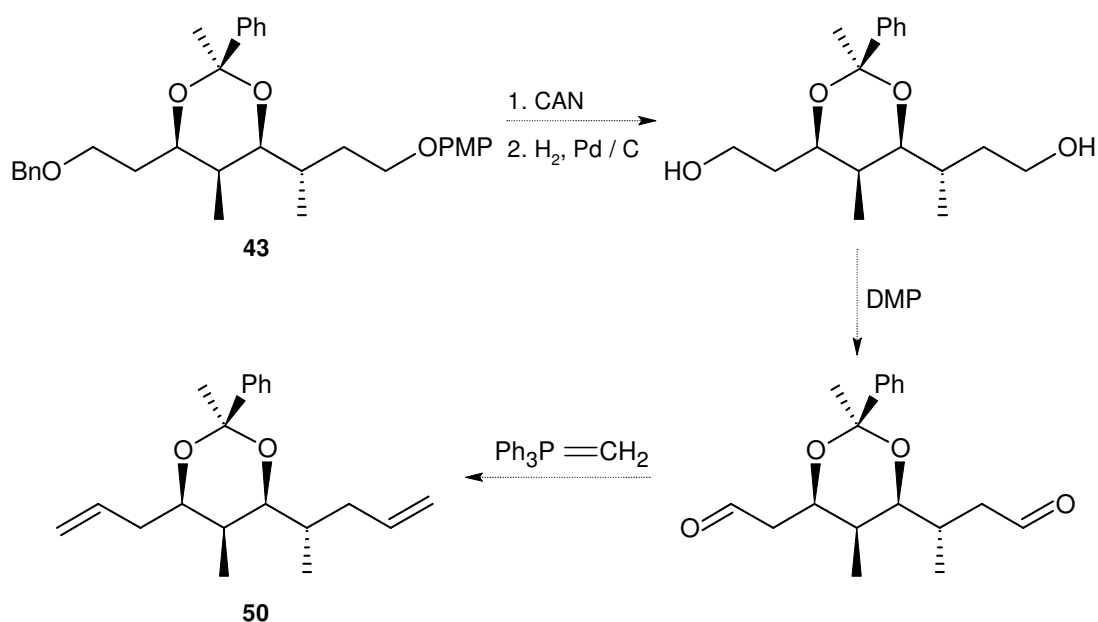


Abb. 61: Überlegungen zur Synthese von Diol-Fragment **50** aus Synthesebaustein **43**

1. Entschützen der Hydroxyfunktionen, 2. Oxidation mit Dess-Martin-Periodinan, 3. C1-Wittig-Reaktion

Da die letzten Syntheseschritte zu **43** aber nur in kleinem Maßstab durchgeführt wurden und das gewonnene Material jeweils fast vollständig in den nächsten Schritt eingesetzt worden ist, gab es keinen Vorrat an **43**. Hierfür hätte man in 11-stufiger Synthese diesen Baustein nochmals synthetisieren müssen.

Dagegen bringt folgende retrosynthetische Überlegung eine der beiden Doppelbindungen von Anfang an mit ein (Abb. 62). Die Stufen sind analog der Synthese in Kapitel 4.3, nur die einzuführenden Seitenketten sind modifiziert.

Fragment **50** ohne die Methylphenylacetal-Hilfsgruppe wird auf Diol (**a**) zurückgeführt, welches durch *syn*-selektive Reduktion aus (**b**) hergestellt werden kann. Dieses ist als Aldolsynthon aus But-3-enal (**c**) und Keton (**d**) darstellbar. Analog zu **36** sollte Keton (**d**) aus einer Alkylierung von SAMP-Hydraxon **34** und Allyliodid herzustellen sein.

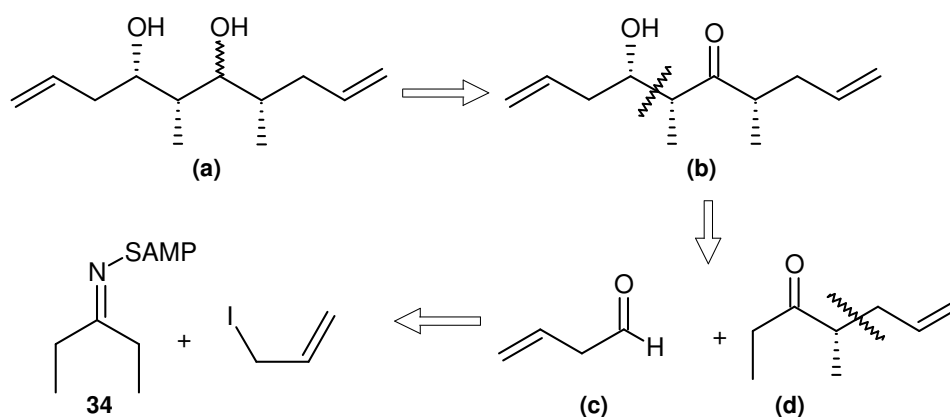


Abb. 62: Retrosynthese von Fragment **50**. Dargestellt ist nur die relative Konfiguration eines Diastereomers

5.3 Synthese der Seitenkette 54

Das zur Einführung der Seitenkette benötigte But-3-enal ist sehr instabil, da leicht die Umwandlung zum stabilen Crotonaldehyd erfolgt.^[76] Daher mußte diese Seitenkette zunächst mit einer Funktionalität ausgestattet werden, aus der später die Doppelbindung zu generieren war. Hierfür geeignet schien eine geschützte Hydroxyfunktion (Abb. 63). Als Schutzgruppe hat sich bei der vorangegangenen Synthese die PMP-Gruppe als praktikabel herausgestellt – sie ließ sich abspalten, ohne das Acetal zu beeinträchtigen. So war Aldehyd **54** erstes Synthesziel.

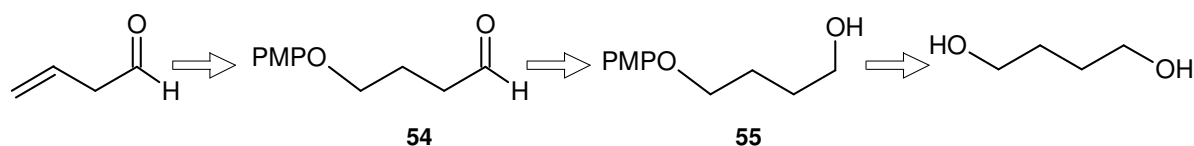


Abb. 63: Retrosynthese zu Aldehyd **54**

Eine direkte Monoveretherung von 1,4-Butandiol zu Alkohol **55** mit 0.5 Äquivalenten 4-Hydroxyanisol unter MITSUNOBU-Bedingungen (Triphenylphosphin, DEAD) gelang nicht zufriedenstellend. Ether **55** bildete sich nur in ca. 15%iger Ausbeute und ließ sich nicht vom Nebenprodukt Hydrazin-1,2-dicarbonsäureethylester abtrennen (Abb. 64).

Vermutlich trat als Nebenreaktion ein intramolekularer Ringschluß auf, wodurch THF gebildet und bei der Aufarbeitung mit dem Lösungsmittel entfernt wurde. Eine ähnliche

Nebenreaktion erhielten VANHEUSDEN et al. beim Versuch eine 1,3-Diolfunktion selektiv mit einer PMP-Gruppe zu schützen, wobei sich ein Oxetanring bildete.^[77]

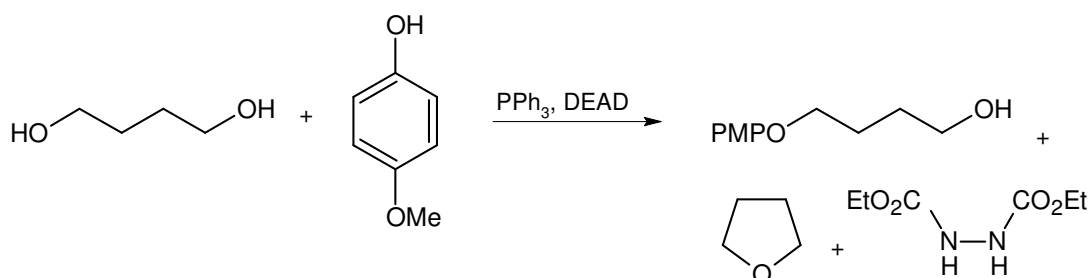


Abb. 64: MITSUNOBU-Reaktion zur Einführung der PMP-Gruppe und Bildung von Nebenprodukten

TAKANO et al. synthetisierten Aldehyd **54** unter Verwendung einer Tetrahydropyran-Schutzgruppe (Abb. 65).^[78] Auch die Edukte **56** und **57** sind literaturbekannt.^[79,80]

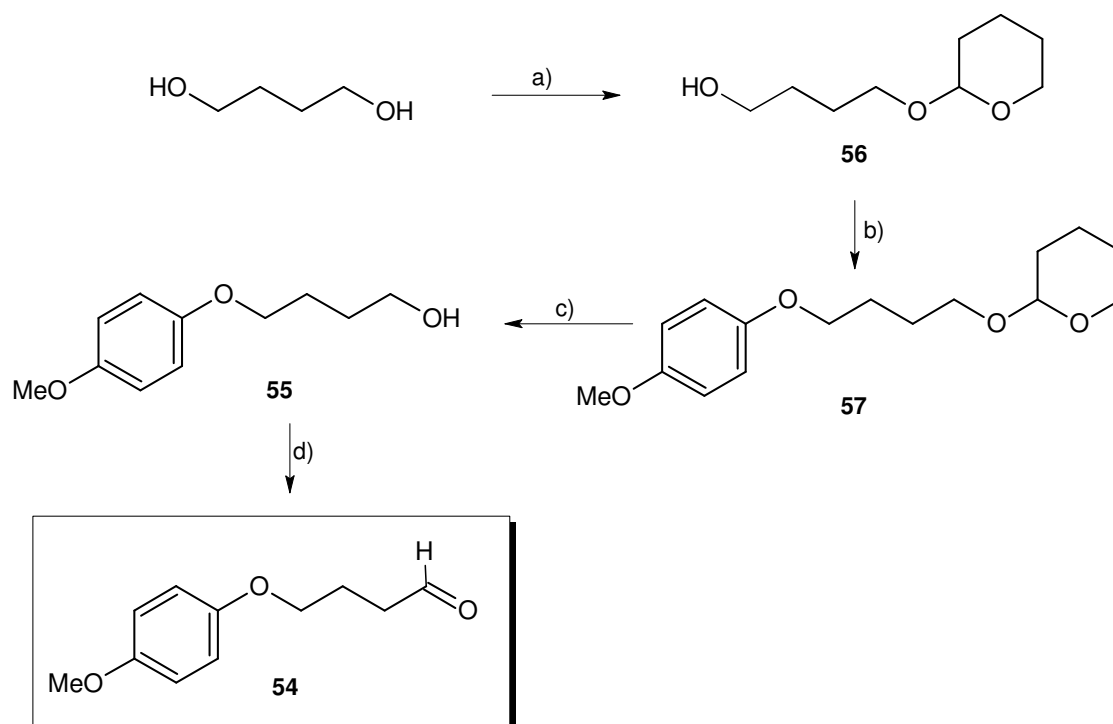


Abb. 65: Synthese von Aldehyd **54** unter Verwendung einer THP-Schutzgruppe

a) Dowex-Ionentauscher, DHP, 56 % b) *p*-Hydroxyanisol, PPh_3 , DEAD, 56 % c) *p*-Toluolsulfonsäure, 87 % d) PCC, 97 %

Gemäß dieser Arbeitsvorschriften wurde zunächst der Mono-THP-geschützte Alkohol **56** aus 1,4-Butandiol mit saurem Ionentauscher DOWEX-50WX8 und 2,3-Dihydropyran hergestellt.^[81] Man erhielt **56** nach Säulenchromatographie als farbloses Öl in 56 %iger Ausbeute. Die anschließende Einführung der PMP-Gruppe erfolgte unter MITSUNOBU-

Bedingungen mit 4-Hydroxyanisol, Triphenylphosphin und DEAD.^[46] Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde **57** in 56 %iger Ausbeute bezogen auf 66 % Umsatz isoliert. Zur Abspaltung der THP-Gruppe wurde **57** in Methanol mit *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und nach der Aufarbeitung über Kieselgel chromatographiert, woraus Alkohol **55** in 87 %iger Ausbeute resultierte.^[78,79] Die Oxidation zum Aldehyd erfolgte mittels Pyridiniumchlorochromat,^[78,82] nach Filtration über Florisil erhielt man **54** in 97 %iger Ausbeute (26 % Ausbeute über vier Stufen).

5.4 Synthese von Fragment 50

5.4.1 SAMP-Alkylierung

Zur Alkylierung wurde SAMP-Hydrason **34** mit *in situ* hergestelltem Lithiumdiisopropylamin deprotoniert und anschließend mit über Molsieb getrocknetem Allyliodid alkyliert. Nach wässriger Aufarbeitung wurde **58** in 87 %iger Ausbeute HPLC- und NMR-einheitlich erhalten, so dass es ohne weitere Reinigung sofort weiter umgesetzt werden konnte.

Die anschließende Abspaltung der SAMP-Gruppe erfolgte mit saurem Ionentauscher Amberlyst-15.^[83] Dieser wurde angefeuchtet und zu einer Lösung von **58** in Aceton gegeben. Nach einer Stunde wurde vom Ionentauscher abfiltriert und das Aceton im Vakuum entfernt. Nach Extraktion mit Ether und Trocknung mit Magnesiumsulfat wurde **59** in 66 % iger Ausbeute NMR-einheitlich erhalten. Chromatographie oder Destillation führten zu hohen Ausbeuteverlusten, worauf das Rohprodukt in die Folgereaktion eingesetzt wurde.

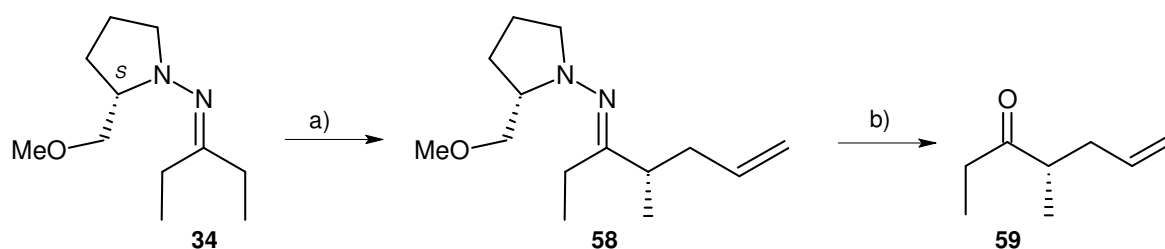


Abb. 66: Darstellung von Keton **59** mittels SAMP-Hydrason-Alkylierung
a) LDA, Allyliodid, 87 % b) Amberlyst-15, 61 %

5.4.2 Aldol-Reaktion

Analog zu Kapitel 4.4.2 mußte nun der in Kapitel 5.3 beschriebene Aldehyd **54** mit Keton **59** in einer Aldolreaktion verknüpft werden (Abb. 67). Die dabei erwarteten Diastereomere *all-syn* **60** und *syn-syn-anti* **61** entsprechen den gesuchten relativen Konfigurationen.

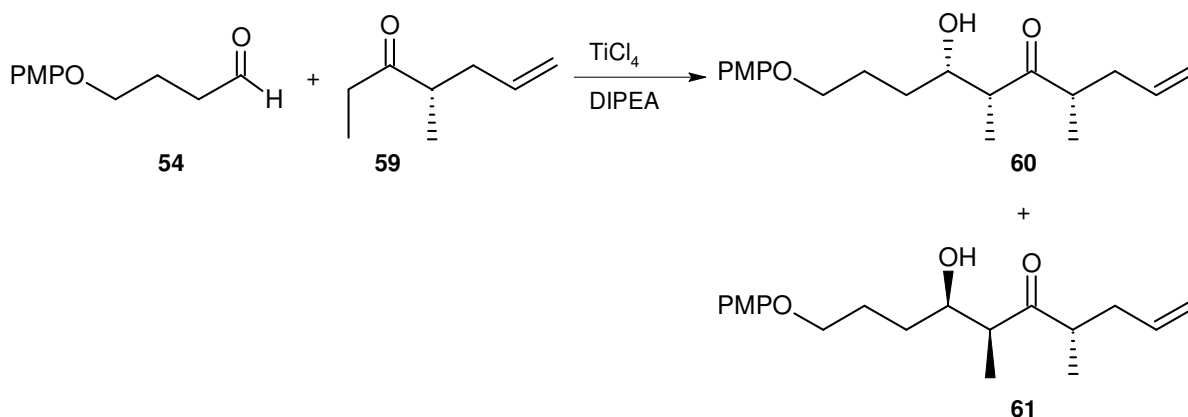


Abb. 67: Titan-Aldol-Reaktion von **54** mit **59** unter Bildung von zwei Diastereomeren

Keton **59** wurde in Dichlormethan bei -78°C mit Titantetrachloridlösung und kurz darauf mit Diisopropylethylamin versetzt. Nach Zugabe von Aldehyd **54** wurde nach Erreichen von Raumtemperatur wässrig aufgearbeitet. Eine Reinigung mittels Kieselgelchromatographie ergab Diastereomergemisch **60** und **61** in 66 % Ausbeute.

Im ^1H -NMR war das Produktverhältnis gut aus den Integralen der Methylgruppen zu ermitteln. Wie schon in der vorigen Synthese (s. Kapitel 4.4.2) lag auch hier das Diastereomerenverhältnis bei zwei zu eins (Abb. 68).

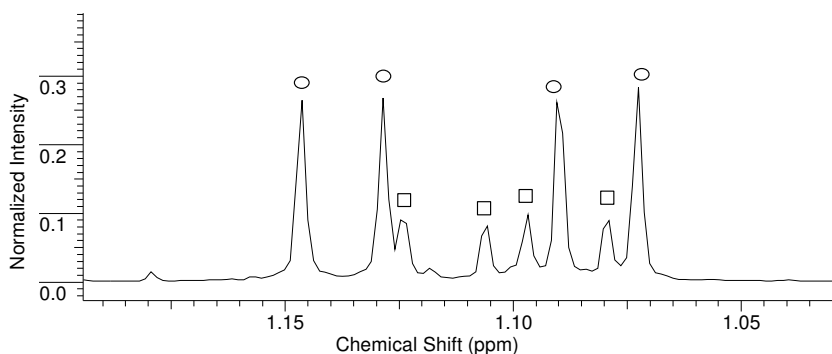


Abb. 68: Methylregion des ^1H -NMR-Spektren der Diastereomergemisch **60** / **61**
o: Signale des Hauptisomers **60** □: Signale des Nebenisomers **61**

Im HPLC-MS traten die Isomere als „breiter Doppelpeak“ bei einer Retentionszeit von 19 bis 25 Minuten auf. Eine präparative HPLC-Trennung gelang nicht. Die Substanzen kamen unter variierten Bedingungen jeweils ungetrennt als breiter Peak von der Säule. Daher wurde das Gemisch weiter umgesetzt und die Diastereomerentrennung auf die nächste Stufe verschoben.

5.4.3 *Syn*-Reduktion und Acetalisierung

Die *syn*-selektive Reduktion der Ketogruppe erfolgte wiederum mittels Diethylmethoxyboran und Natriumborhydrid.

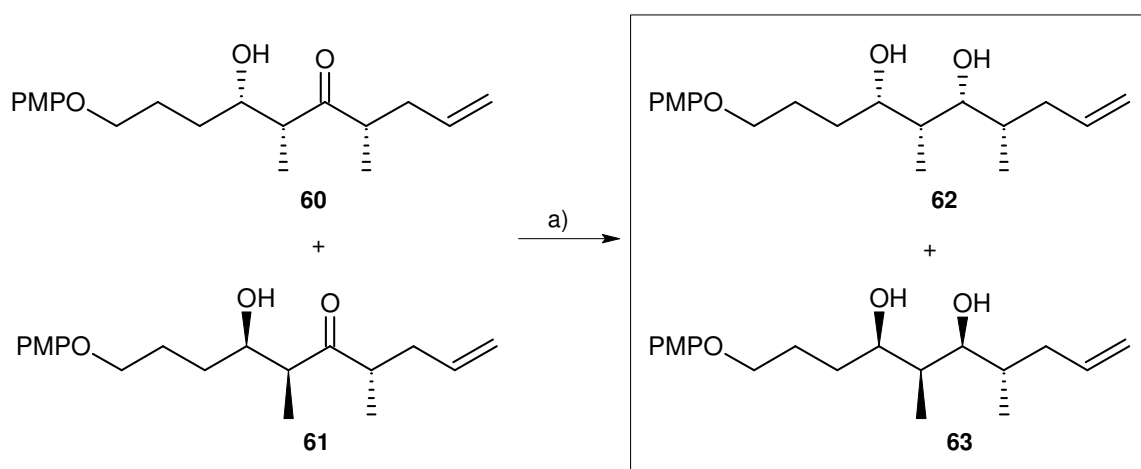


Abb. 69: *syn*-Reduktion des Diastereomerengemisches **60** / **61** zu Diol **62** und **63**

a) Diethylmethoxyboran, NaBH₄, 78 %

Ketongemisch **60** / **61** wurde in THF / Methanol bei -78 °C mit einer Diethylmethoxyboranlösung und anschließend mit Natriumborhydrid versetzt. Nach drei Stunden wurde die Reaktion auf -30 °C erwärmt, mit Salzsäure gequencht und aufgearbeitet. Zur Boratabspaltung wurde azeotrop mit Methanol mit 1% Essigsäure und anschließend Heptan destilliert. Das erhaltene Diastereomerengemisch konnte präparativ mittels HPLC (Acetonitril / Wasser = 45 / 55, 50 mmol Ammoniumacetat) getrennt werden. Diole **62** und **63** wurden in 49 % und 29 % Ausbeute erhalten.

Nun wurden Diole **62** und **63** jeweils mit einer Methylphenylacetal-Schutzgruppe versehen und anschließend die PMP-Schutzgruppe mit Cerammoniumnitrat abgespalten (Abb. 70).

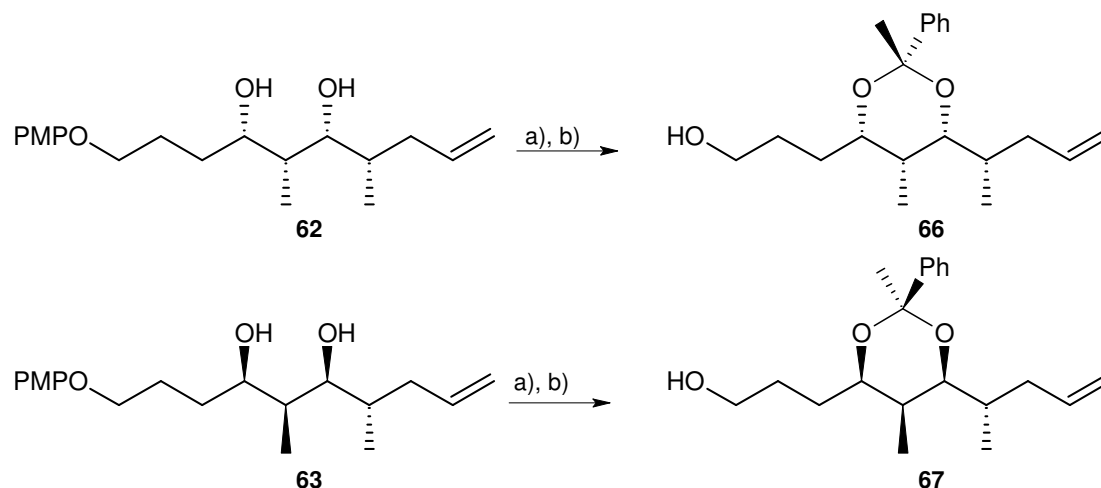


Abb. 70: Acetalisierung der Diole **62** und **63** und anschließende PMP-Schutzgruppenabspaltung
 a) Acetophenondimethylketal, PPTS, 90 % (**64**) / 84 % (**65**), b) CAN, 75 % (**66**) / 82 % (**67**)

Diol **62** wurde mit Acetophenondimethylketal und PPTS fünf Stunden gerührt. Nach Aufarbeitung und Kieselgelchromatographie resultierte stereoselektiv Acetal **64** als hellgelbes Öl in 90 %iger Ausbeute. Analog wurde mit Diol **63** verfahren. Man erhielt Acetal **65** in 84 %iger Ausbeute. Zur PMP-Abspaltung wurde **64** in Acetonitril / Wasser (4 / 1) bei 0 °C mit Cerammoniumnitrat versetzt. Nach sechs Minuten wurde aufgearbeitet und anschließend mittels präparativer Dünnschichtchromatographie getrennt. Man erhielt Alkohol **66** in 75 % Ausbeute als gelbliches Öl. Das Diastereomer **65** wurde analog umgesetzt, wobei Alkohol **67** in 82 %iger Ausbeute resultierte.

5.4.4 GRIECO-Eliminierung

Für die Eliminierungsreaktion einer primären Hydroxygruppe zur endständigen Doppelbindung finden sich in der Literatur zahlreiche Beispiele. So wurde bei den Totalsynthesen der Naturstoffe (-)-Lasonolid A^[84], (-)-Penitrem D^[85] und (+)-Puraquinon-Säure^[86] die GRIECO-Eliminierung angewendet.

1975 publizierten GRIECO^[87], SHARPLESS^[88] und andere die Bildung von Doppelbindungen aus Alkylphenylselenoxiden, die aus Bromalkylverbindungen hergestellt wurden (Abb. 71). Neben einem Einfluß von Verzweigungen in der Alkylkette ist auch die

Substitution am Phenylring entscheidend für die Reaktion. *o*-Nitrophenylselenocyanat lieferte die besten Ergebnisse.

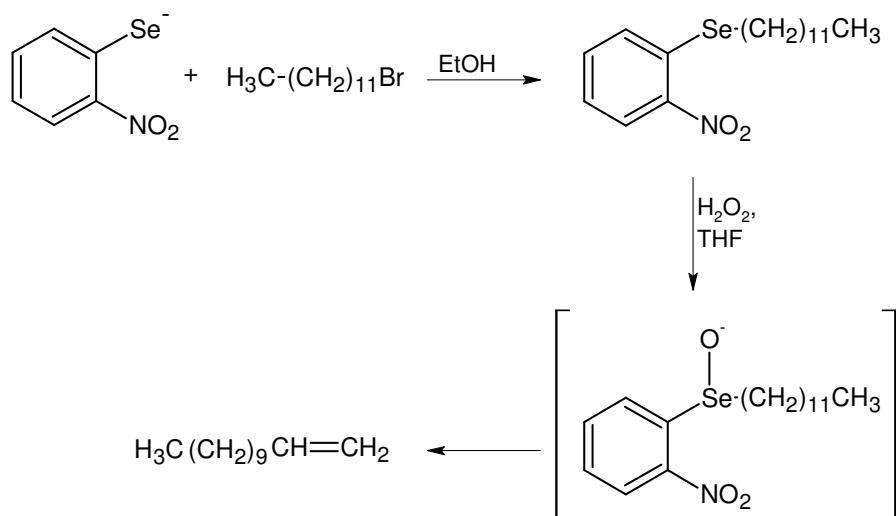


Abb. 71: GRIECO-Eliminierung aus Alkyl-Brom-Verbindungen (Bsp: Laurylbromid)^[88]

Ein Jahr später beschrieben GRIECO et al. die direkte Bildung von Alkylarylseleniden aus Alkoholen.^[89] Ein von den Autoren vorgeschlagener Mechanismus beinhaltet zunächst die Reaktion von Tributylphosphin mit dem Phenylselenocyanat zum Selenphosphoniumsalz (**a**), das mit dem Alkohol ein Oxaphosphoniumsalz (**b**) bildet. Dies reagiert wieder mit dem Arylselenid-Ion, wobei das Alkylarylselenid (**c**) und Tributylphosphinoxid gebildet werden (Abb. 72).

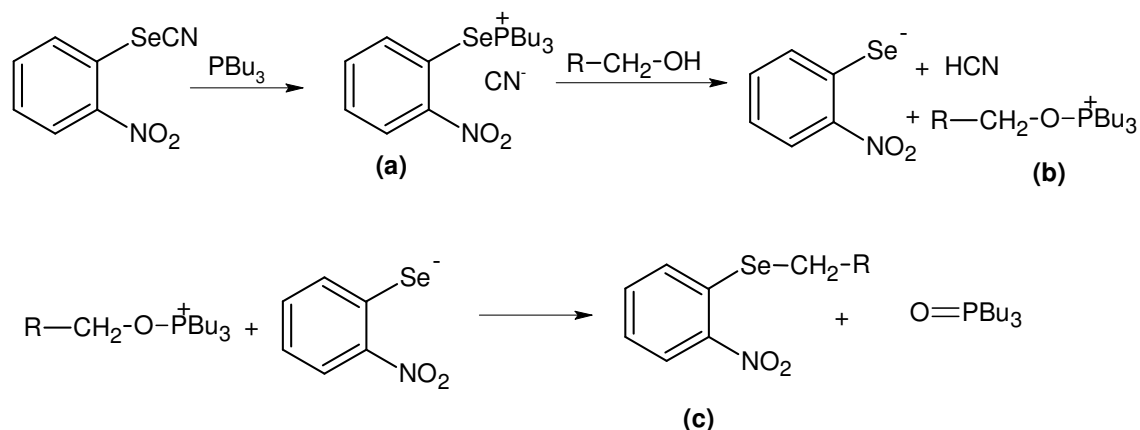


Abb. 72: Mechanismus der GRIECO-Reaktion nach [89]

Die GRIECO-Reaktion wurde als Eintopfreaktion mit anschließender oxidativer Eliminierung durchgeführt.^[90] Alkohol **66** wurde in THF unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C mit drei Äquivalenten *o*-Nitrophenylselenocyanat und Tributylphosphin versetzt. Nach 20 Stunden bei Raumtemperatur wurde H₂O₂ (30 %ig) zugegeben und nach vier Stunden wässrig aufgearbeitet.

Es erfolgte zunächst kein Umsatz, auch ein Modellversuch mit 4-(4-methoxyphenoxy)-butanol **55** als Alkoholkomponente schlug fehl. Eine ¹H-NMR-Analytik der eingesetzten Edukte ergab laut NMR-Kontrolle, dass das kommerzielle *o*-Nitrophenylselenocyanat (98%, Fa. Aldrich) 30mol % Wasser enthielt, das anstelle des Alkohols **66** (bzw. **55** im Modellversuch) die reaktive Zwischenstufe abging. Durch Trocknung dieses Reagenzes mit aktiviertem Molsieb in Chloroform konnte das vermutlich im Kristall gebundene Wasser entfernt werden, da Trocknungsversuche am Hochvakuum keinen Erfolg gezeigt hatten.

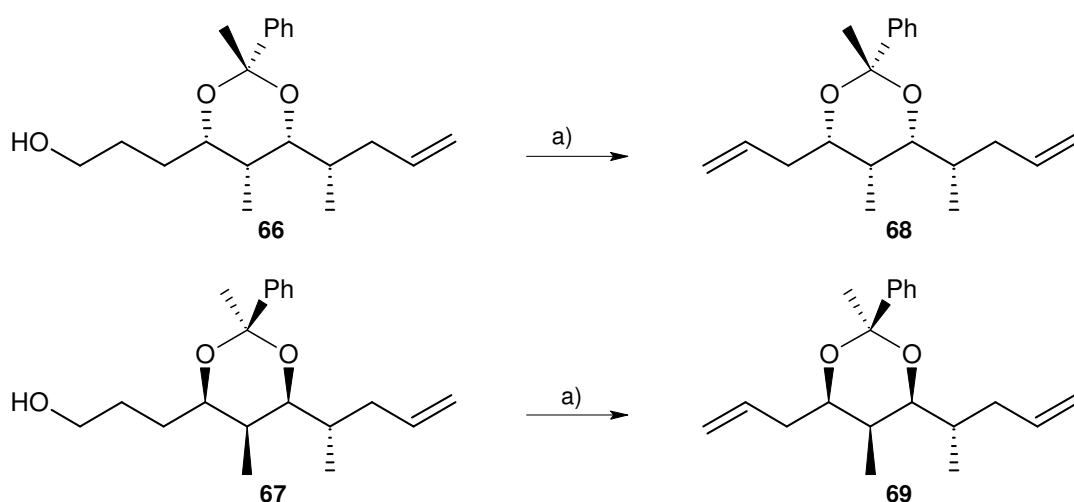


Abb. 73: GRIECO-Eliminierung an **66** und **67**

a) 1. *o*-NO₂PhSeCN, PBu₃, 20 h, 2. H₂O₂ (30%), 4 h, 83% (**68**) / 62% (**69**)

Wiederholung des Versuchs mit Alkohol **66** und getrocknetem *o*-Nitrophenylselenocyanat ergab nach präparativer Dünnschichtchromatographie Diolefin all-*syn*-**68** in 83 % Ausbeute.

Analog hierzu wurde mit Alkohol **67** verfahren, woraus man in 62 %iger Ausbeute Diolefin *syn-syn-anti*-**69** erhielt.

5.5 Übersicht über die Synthese des terminalen Diolefins 69

Das zum Vergleich mit dem Diol-Fragment **50** aus dem Metathese-Abbau benötigte Diastereomer **69** konnte in 9 Stufen mit 3.1 % Gesamtausbeute synthetisiert werden.

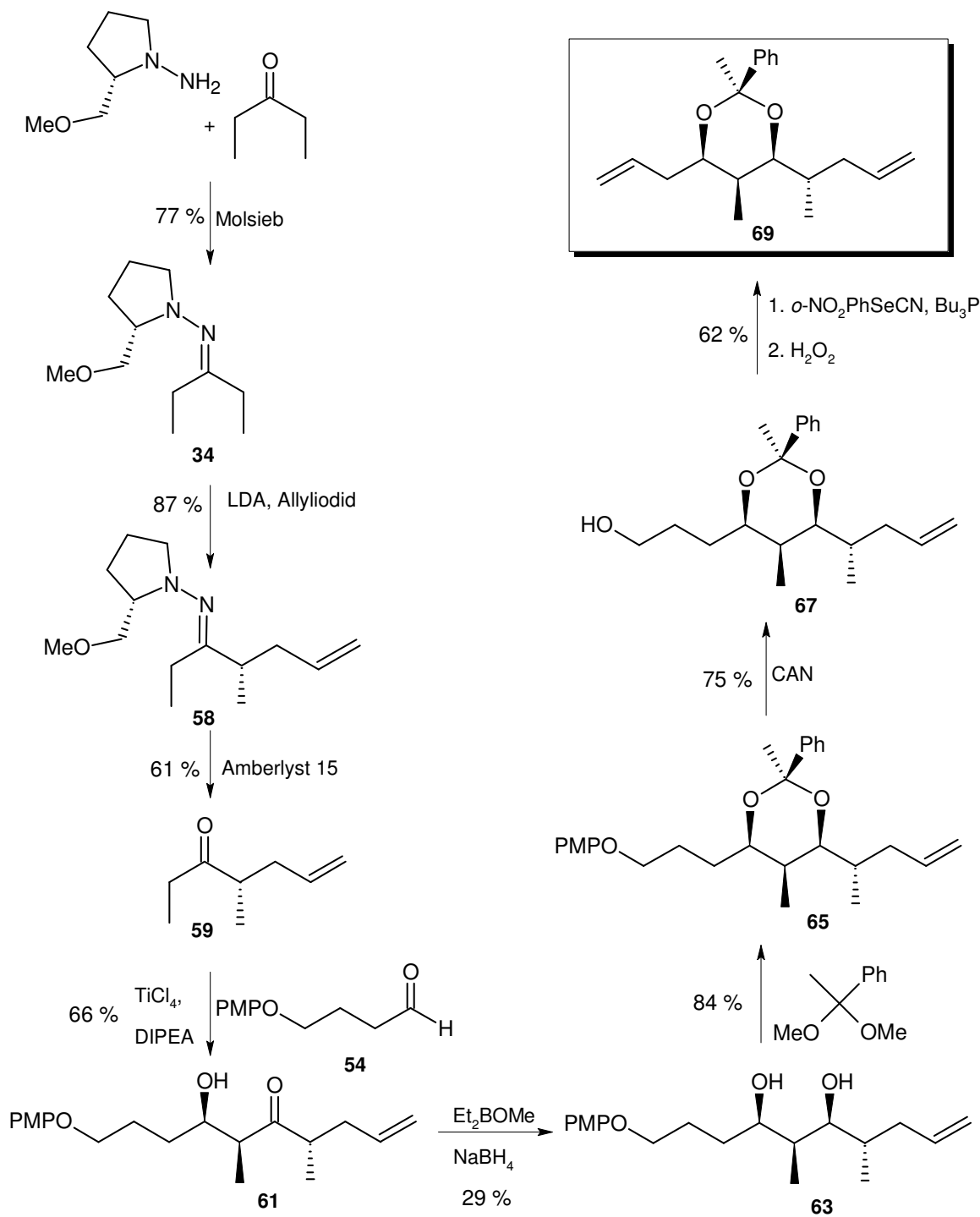


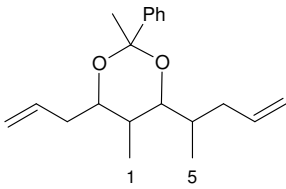
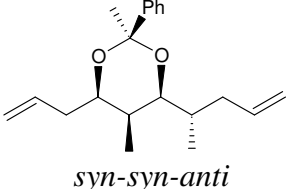
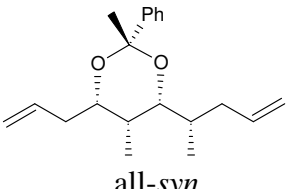
Abb. 74: Übersicht der Synthesefolge zu *syn-syn-anti*-Diolefin **69**

5.6 Bestimmung der absoluten Konfiguration von Diol-Fragment 50

Die Diastereomere **68** (all-*syn*) und **69** (*syn-syn-anti*) unterschieden sich deutlich im $^1\text{H-NMR}$, so dass eine Zuordnung des Diol-Fragmentes **50** aus dem Metathese-Abbau (s. Kapitel 5.1) zum erwarteten Diastereomer *syn-syn-anti* **69** eindeutig möglich war. Die $^1\text{H-NMR}$ -Verschiebungen von **50** und **69** stimmten genau überein!

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration dieses Fragmentes konnte nun über den Drehwert erfolgen. Die Verbindungen **50** und **69** zeigten vom Betrag her fast gleiche Drehwerte, die aber unterschiedliche Vorzeichen aufwiesen, sie waren also enantiomer!

Tabelle 3: Vergleich des Diol-Fragments **50** mit Syntheseprodukten **69** und **68**

	50 (Naturstofffragment)	69	68
		 <i>syn-syn-anti</i>	 all- <i>syn</i>
$[\alpha]_D^{20}$ (CHCl_3)	- 4.0 ° (2.7 mg/mL)	+ 3.2 ° (2.5 mg/mL)	+ 0.2° (5 mg/mL)
$\delta(\text{ppm})$ (CH_3)-1	0.82	0.82	0.84
$\delta(\text{ppm})$ (CH_3)-5	0.82	0.82	1.04

Die Abweichungen des Drehwertes lagen im Rahmen der Messgenauigkeit, da die Absolutwerte sehr klein sind. Damit ergibt sich für Cruentaren B (**10**) die absolute Konfiguration im Diol-Segment zu $15S$, $16R$, $17R$, $18R$:

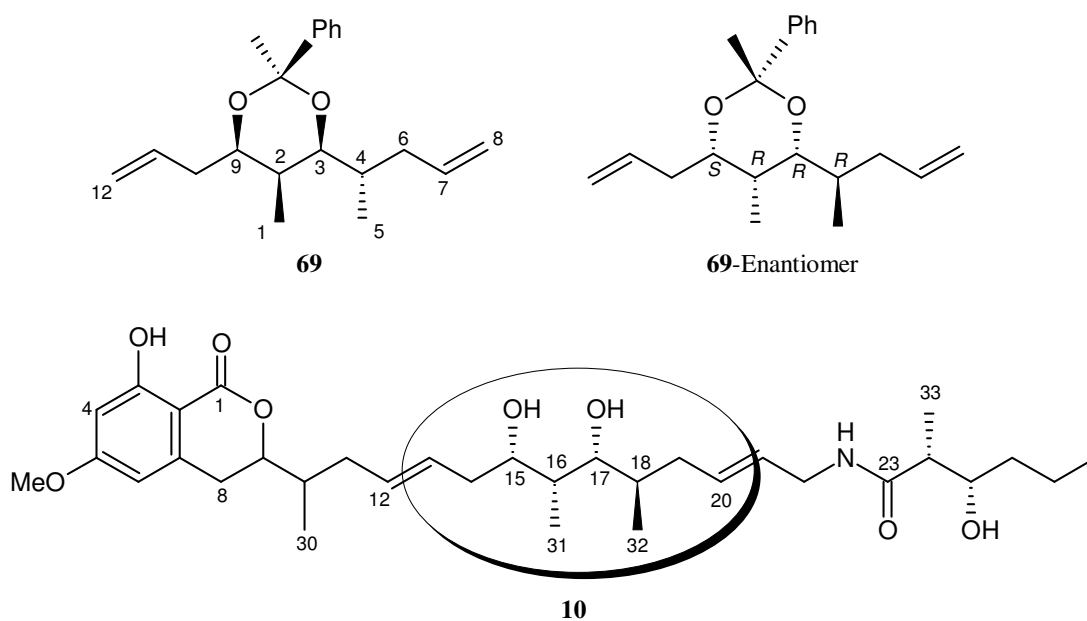


Abb. 75: Ermittelte absolute Konfiguration im Diol-Segment von Cruentaren B (**10**) $15S$, $16R$, $17R$, $18R$ (entspricht Enantiomer von Syntheseprodukt **69**)

6 Aufklärung der Stereozentren im Lacton-Segment

6.1 Anwendung der MOSHER-Methode

Eine etablierte Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Alkoholen ist seine Überführung mit Hilfe der zwei Enantiomeren eines chiralen Hilfsreagenzes in zwei Diastereomere.^[91] Die bekanntesten Derivate sind die nach MOSHER benannten α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetat-(MTPA)-Ester („MOSHER-Ester“). MOSHER et al. fanden einen empirischen Zusammenhang zwischen der Konfiguration und den ^1H -NMR-Verschiebungen für diastereomere Mandelsäure- bzw. MTPA-Ester und entwickelten ein Modell zur Bestimmung der absoluten Konfiguration unbekannter Stereozentren.^[92,93] KAKISAWA et al. erweiterten dieses Modell zur Bestimmung von absoluten Konfigurationen auch auf die weiter entfernten Protonen (Abb. 76).^[94]

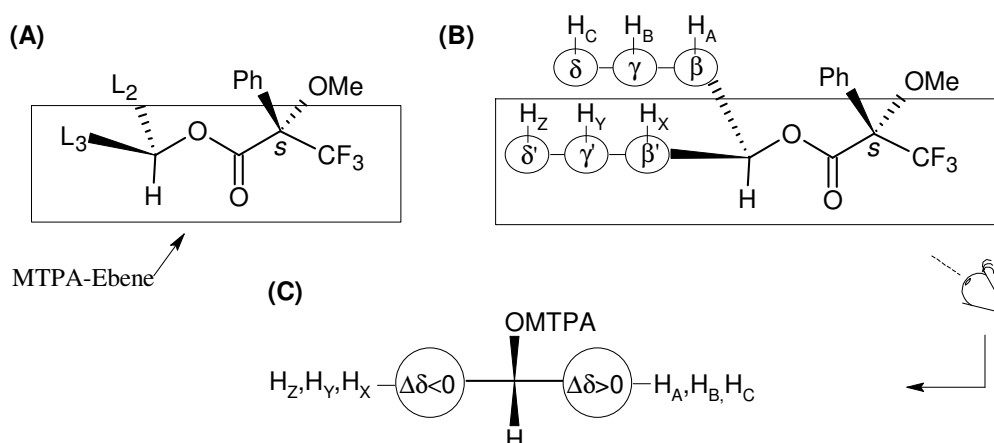


Abb. 76: Modell zur Bestimmung der absoluten Konfiguration mittels R/S-MOSHER-Ester. $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$. (A): MOSHER-Modell, (B): Erweitertes Modell nach [94] unter Einbeziehung entfernterer Protonen, (C): Modell zur Konfigurationsermittlung

Das Carbinyl-Proton, die Ester-Gruppe und die Trifluormethylgruppe liegen in Lösung in einer Ebene (MTPA-Ebene).^[94a] Durch den diamagnetischen Effekt des Benzol-Rings erfahren die Protonen des Substrats, die auf derselben Seite liegen (hier H_X, H_Y, H_Z im *S*-MOSHER-Ester, (B)) einen Hochfeldshift. Bei Betrachtung des enantiomeren *R*-MOSHER-Esters ist es umgekehrt (die Protonen H_A, H_B, H_C erfahren einen Hochfeldshift).

Bildet man nun die Differenz der Verschiebung nach $\Delta\delta = \delta_{S\text{-MTPA-Ester}} - \delta_{R\text{-MTPA-Ester}}$, so befinden sich die positiven $\Delta\delta$ -Werte auf der rechten Seite, die negativen $\Delta\delta$ -Werte auf der linken Seite der MTPA-Ebene ((C) = Blick von rechts auf (B) in Abb. 76). Durch Messung der $\Delta\delta$ -Werte im MOSHER-Ester des unbekannten Substrats und Übertragung in Modell (C) kann die Konfiguration bestimmt werden.

Aus dem im Metathese-Abbau gewonnenen Lacton-Fragment **49** mußte zur Anwendung der MOSHER-Methode die 9-OH-Gruppe freigesetzt werden (Abb. 77). Dazu sollte die phenolische Hydroxygruppe methyliert (zu **70**) und dann der Lactonring reduktiv zum Diol **71** geöffnet werden. Um einen störenden Einfluß der primären Hydroxygruppe in **71** bei der MOSHER-Veresterung zu umgehen, sollte diese geschützt werden. Die Einführung einer tert-Butyldimethylsilyl-Gruppe benutzten NICOLAOU et al. an einem ähnlichen Molekülsystem.^[95] Der TBDMS-geschützte Alkohol **72** sollte zum *R*- und *S*-MOSHER-Ester (**73a** / **73b**) derivatisiert werden.

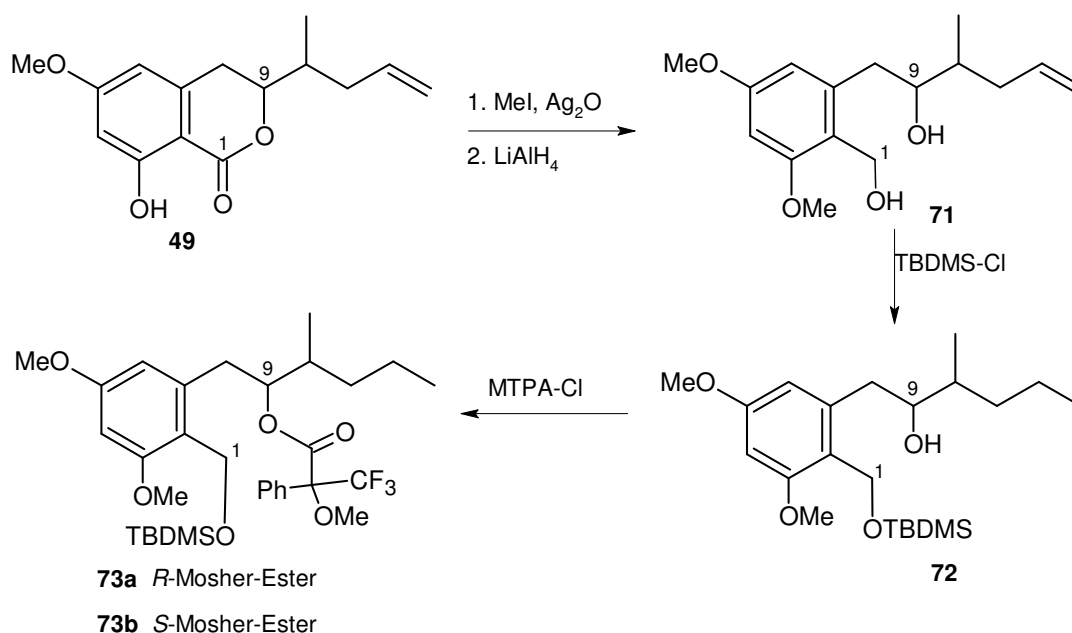


Abb. 77: Geplante Reaktionsfolge zur Bildung der MOSHER-Ester **73a/b**

Lacton-Fragment **49** wurde in Methyljodid mit Silber(I)oxid über Nacht methyliert.^[96] Nach Filtration über Celite wurde **70** in 97 % Ausbeute als hellgelbes Öl erhalten. Anschließend reduzierte man Lacton **70** bei 0 °C mit Lithiumaluminiumhydrid in THF.^[97] Die Reinigung mittels Dünnschichtchromatographie (100 % Diethylether) ergab Diol **71** in 85 %iger Ausbeute. Ein Versuch im analytischen Maßstab, die primäre Hydroxygruppe mit einer

t-Butyldimethylsilylgruppe mit TBDMS-Chlorid und Triethylamin zu schützen, gelang nicht. Es erfolgte Ringschluß unter Etherbildung zu **74**, was im HPLC-MS an der Masse von $m/z = 263$ $[M+H^+]$ zu erkennen war (Abb. 78).

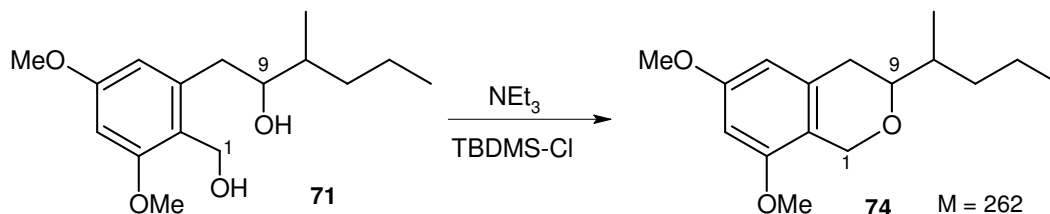


Abb. 78: Ringschlußreaktion beim Versuch, **71** mit einer TBDMS-Gruppe zu schützen

Eine Alternative zur Einführung einer Schutzgruppe wäre die vollständige Reduktion der Benzyl-Hydroxygruppe zu einer Methylgruppe, wie sie auch bei der Stereochemieaufklärung von Cladosporin durchgeführt wurde.^[98]

71 wurde in Methanol mit Palladium auf Kohle und Eisessig unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht reduziert (Abb. 79). Nach Reinigung über Dünnschichtchromatographie erhielt man **75** in 67 %iger Aubeute. Alkohol **75** wurde auf zwei Ansätze verteilt und jeweils mit Pyridin, DMAP und je 2.5 Äquivalenten *S*- bzw. *R*-MTPA-Chlorid versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Ansätze wurden jeweils mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt. Man erhielt im Ansatz mit *S*-MTPA-Chlorid den *R*-MTPA-Ester **76a** in 80 % Ausbeute als farbloses Öl, im Ansatz mit *R*-MTPA-Chlorid den *S*-MTPA-Ester **76b** als farbloses Öl in 87 % Ausbeute.

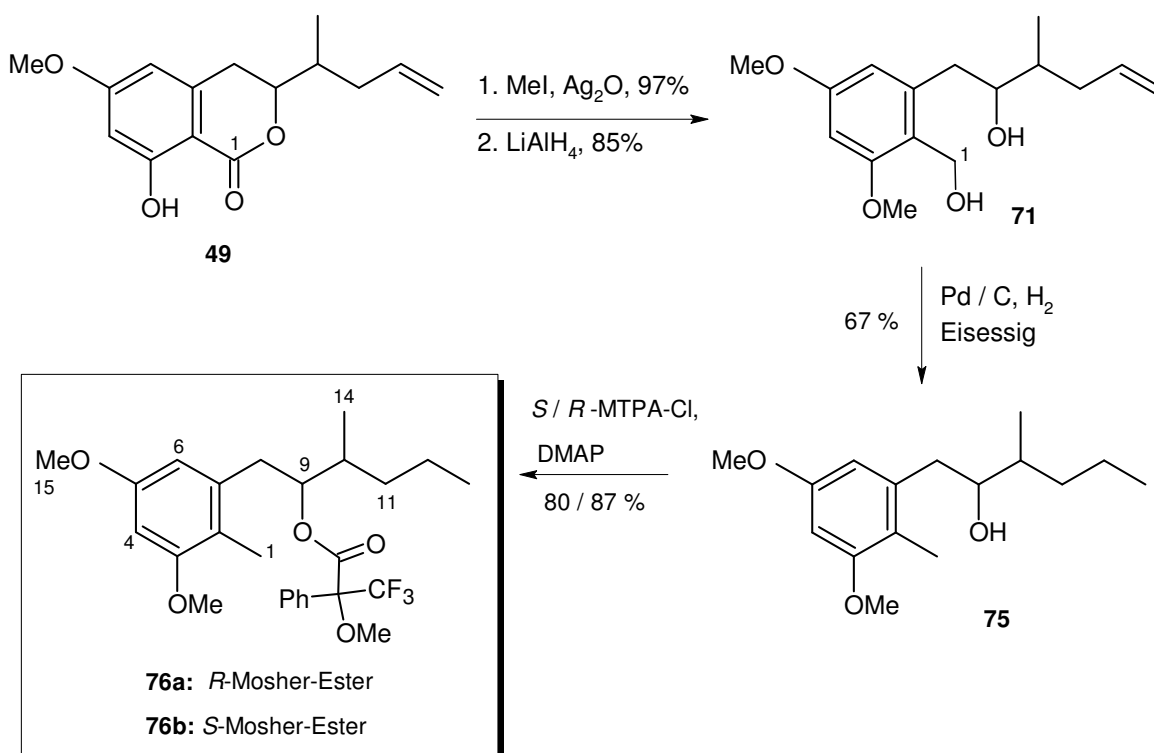


Abb. 79: Syntheseweg zur Konfigurationsermittlung an C-9 mittels MOSHER-Ester ausgehend von Fragment **49** (aus Metathese-Abbau)

Aus den ¹H-NMR-Verschiebungen der Diastereomere **76a** und **76b** konnten nun die Verschiebungsdifferenzen $\Delta\delta = \delta_{\text{S-MTPA-Ester}} - \delta_{\text{R-MTPA-Ester}}$ bestimmt werden (Tabelle 4).

Tabelle 4: ¹H-NMR-Verschiebungen δ (ppm) der MOSHER-Ester **76a/b**

	S-MTPA-Ester 76b	R-MTPA-Ester 76a	$\Delta\delta$ (S _{Ester} – R _{Ester})
H-1	2.09	2.06	+ 0.03
H-4	6.36	6.29	+ 0.07
H-6	6.30	6.22	+ 0.08
H-8a/b	2.88	2.86	+ 0.02
H-9	5.31	5.34	- 0.03
H-10	(1.83-2.01)*	(1.79-1.95)*	*
H-11a/ H-12a	(1.40-1.57)*	(1.41-1.64)*	*
H-11b/ H-12b	(1.14-1.36)*	(1.15-1.37)*	*
H-13	0.93	0.93	- 0.0
H14	0.88	1.00	- 0.12

* breite Multipletts, daher keine gesicherte Aussage möglich

Durch Übertragung der $\Delta\delta$ -Werte ins obige Modell konnte die Konfiguration an C9 als *R*-konfiguriert bestimmt werden (Abb. 80).

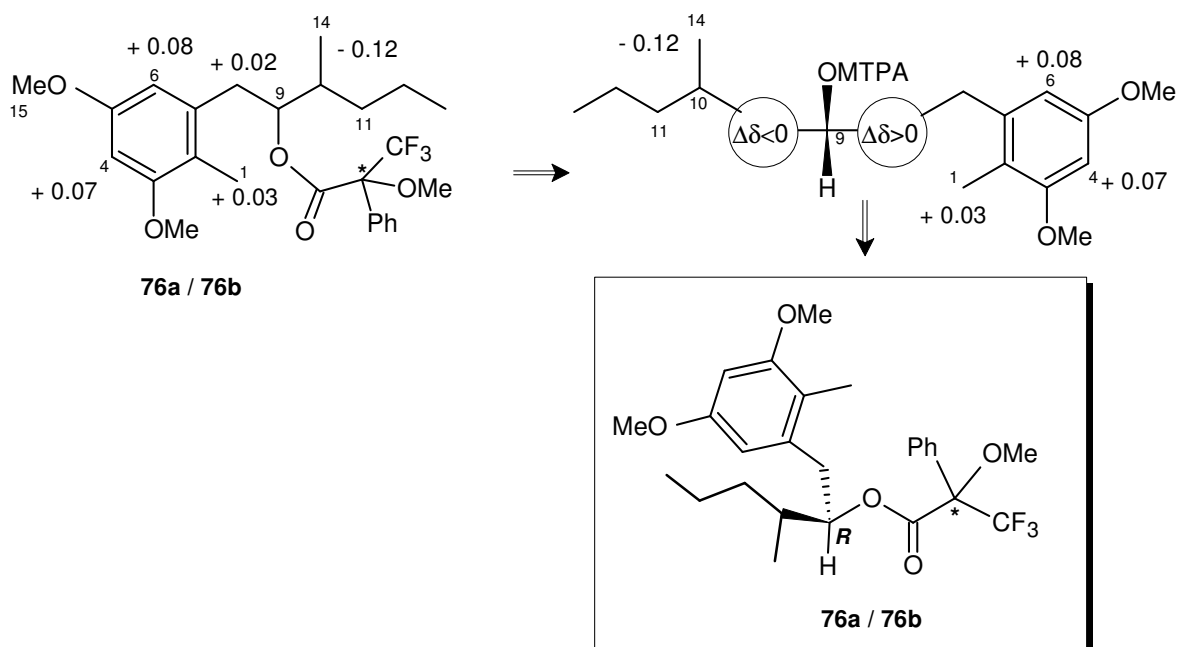


Abb. 80: $\Delta\delta$ -Werte der MOSHER-Ester **76a/b** und Übertragung ins Modell zur Konfigurationsbestimmung zu 9*R*

6.2 Derivatisierung des Lacton-Fragments **27a**

Eine oftmals eingesetzte Methode, um ölige Naturstoffe oder andere Substanzen in eine kristalline Form zu überführen, ist die Veresterung mit *p*-Brombenzoesäure.^[99] Aus dem oxidativen Abbau von Cruentaren B–Bisacetal (**26**) konnte Lacton-Fragment **27a** isoliert werden (s. Kapitel 4.6). Die primäre Hydroxygruppe bot sich für eine Veresterung an (Abb. 81).

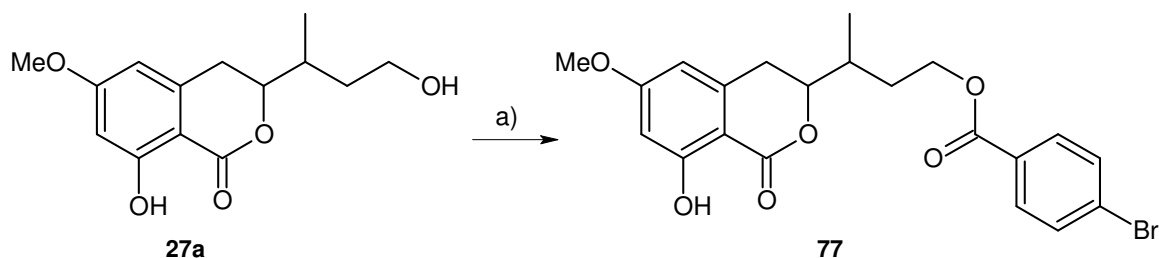


Abb. 81: Derivatisierung des Fragmentes **27a** als *p*-Brombenzoat
a) *p*-Brombenzoylchlorid, DMAP, Pyridin, 90 min, 58 %

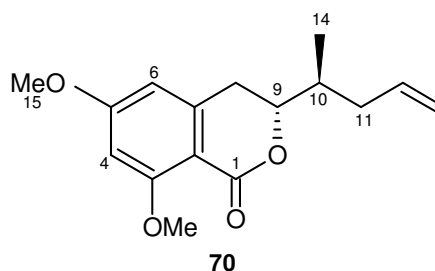
Lacton-Fragment **27a** wurde in Dichlormethan mit *p*-Brombenzoylchlorid, DMAP und Pyridin acyliert. Nach Reinigung mittels präparativer Dünnschichtchromatographie wurde Ester **77** in 58 % Ausbeute als helloranges Öl erhalten.

Hiermit wurden Kristallisationsversuche in verschiedenen Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Aceton, Essigester, Essigester/Hexan-Mischungen und Chloroform durchgeführt. Leider brachte kein Lösungsmittel den gewünschten Kristallisationserfolg, die Substanz blieb ölig.

6.3 Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration von C-10

Das methylierte Lacton-Fragment **70** aus dem Metathese-Abbau zeigte im ^1H -NMR anders als im Cruentaren B (**10**) gut aufgelöste Signale mit definierten Kopplungen für H-8a, H-8b und H-9. Die Kopplungen im Dreifachdublett von H-9 ließen sich eindeutig zuordnen:

$$\begin{aligned} \text{H-9: } J_{9,8a} &= 11.9 \text{ Hz} \\ J_{9,10} &= 6.6 \text{ Hz} \\ J_{9,8b} &= 2.7 \text{ Hz} \end{aligned}$$



In der Literatur finden sich Beispiele ähnlicher Konstitutionen. Die *syn*-Konfigurationen zeigen kleinere Kopplungen als die entsprechenden *anti*-Konfigurationen, wie z.B. bei synthetischen Teilstücken aus Quillajasaponin, die Kopplungen von $J_{syn} = 4.1 \text{ Hz}$ und $J_{anti} = 5.7 \text{ Hz}$ zeigen (Abb. 82).^[100]

Im Lacton-Fragment **70** findet sich eine große Kopplung von $J = 6.6$ Hz, so dass daraus die *anti*-Konfiguration für C-9 / C-10 resultiert.

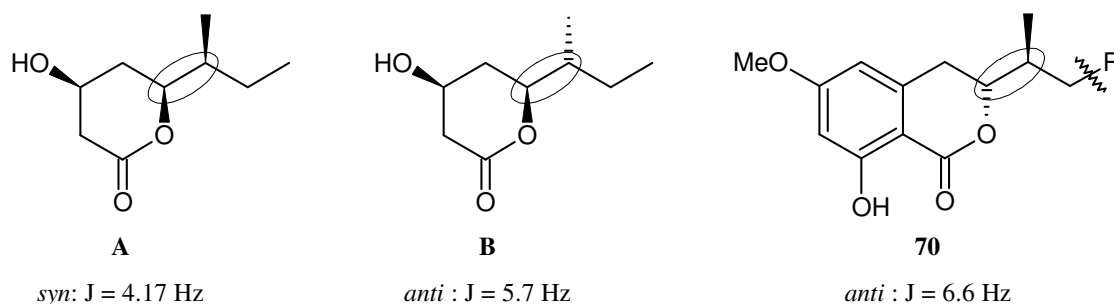


Abb. 82: Vicinale Kopplungen zur Nachbargruppe eines Sechsrings im Vergleich zu Lacton-Fragment **70**

Da die absolute Konfiguration an C-9 bereits eindeutig mittels MOSHER-Ester ermittelt wurde, steht mit der relativen Konfiguration von C-9 und C-10 auch die absolute Konfiguration von C-10 als $10S$ fest:

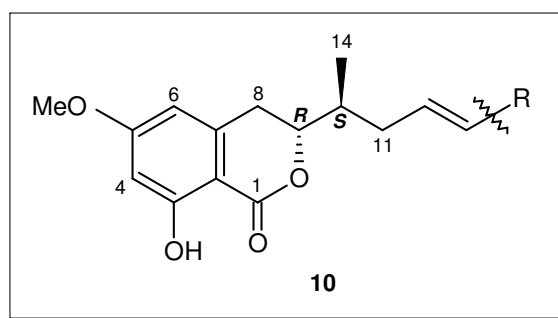


Abb. 83: Absolute Konfiguration von $9R$ und $10S$ im Lacton-Segment von Cruentaren B (**10**)

6.4 Absolute Konfiguration aller Stereozentren von Cruentaren

Aus den Ergebnissen der Kapitel 3, 5 und 6 ergab sich für Cruentaren A (**9**) und B (**10**) die absolute Konfiguration zu $9R$, $10S$ (s. Kapitel 6.3), $15S$, $16R$, $17R$, $18R$, (s. Kapitel 5.6) und $24R$, $25S$ (s. Kapitel 3.5.2):

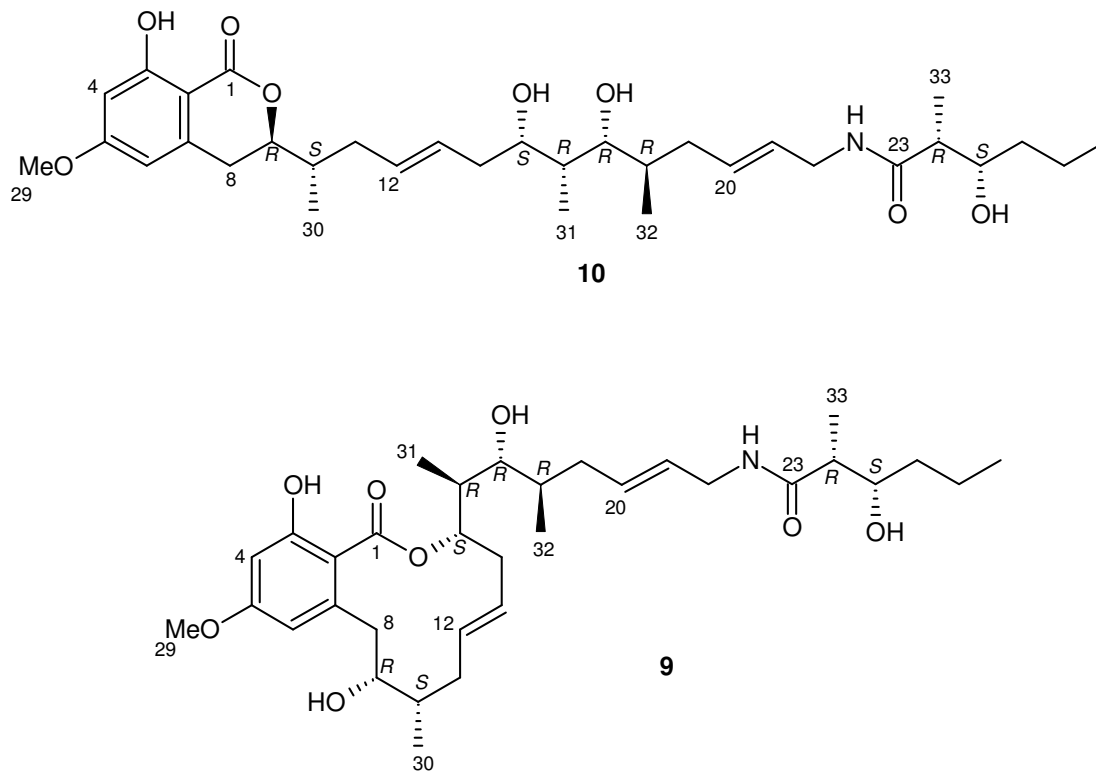


Abb. 84: Absolute Konfiguration aller Stereozentren von Cruentaren B (**10**) und A (**9**)
Zur Konfiguration der Doppelbindungen s. Kapitel 7.1.1

7 Röntgenstrukturanalyse

7.1 Ethylen-Cross-Metathese mit Cruentaren A (9)

Da der Abbau von Cruentaren B-bisacetal (26) mittels Ethylen-Cross-Metathese zu guten Ergebnissen geführt hatte, wurde diese Reaktion auch im Zuge der Derivatisierung auf Cruentaren A (9) angewandt.

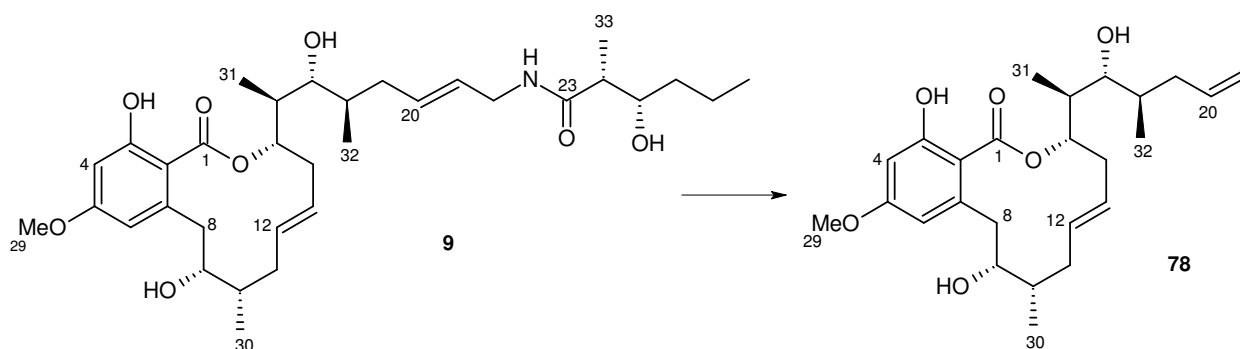


Abb. 85: Metathese von Cruentaren A (9)
a) Ethylen, 0.2 eq. Grubbs-III-Katalysator (48), 24 h, 61 %

Cruentaren A (9) wurde in Dichlormethan mit Grubbs III- Katalysator (48) versetzt und unter Ethylen-Atmosphäre einen Tag gerührt. Nach Aufarbeitung und präparativer HPLC wurde 21,22–seco-Cruentaren A (78) als hellgelbes Öl in 61 %iger Ausbeute erhalten.

Um die Ausbeute zu steigern, sollte ein möglicherweise aktiverer Katalysator untersucht werden. GRELA et al. fanden, dass HOVEYDA-GRUBBS-Katalysatoren (GrubbsIII) in ihrer Reaktivität verbessert werden können, indem der am Ruthenium chelatisierte Isopropoxyphenylring zusätzlich eine Nitrogruppe trägt (Abb. 86).^[101]

GRELA et al. postulierten, dass die gefundene Reaktivitätssteigerung auf der verminderten Elektronendichte am Isopropyl-Sauerstoff, hervorgerufen durch die elektronenziehende Wirkung der Nitrogruppe basiert, wodurch die Bildung der katalytischen 14-Elektronen-Ruthenium-Carben-Stufe erleichtert wäre.

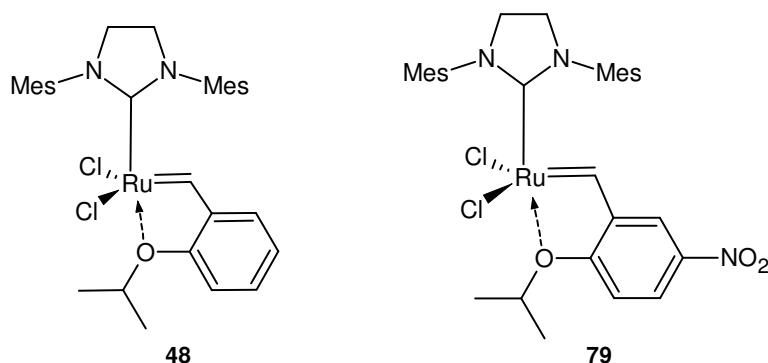


Abb. 86: HOVEYDA-GRUBBS-Katalysators **48** (Grubbs III) und Nitro-Derivat **79**

Die Nitro-Variante **79** dieses Katalysators ist in drei Stufen ausgehend vom kommerziell erhältlichen 2-Hydroxy-5-nitrobenzaldehyd und Grubbs II-Katalysator (**47**) darstellbar (Abb. 87).

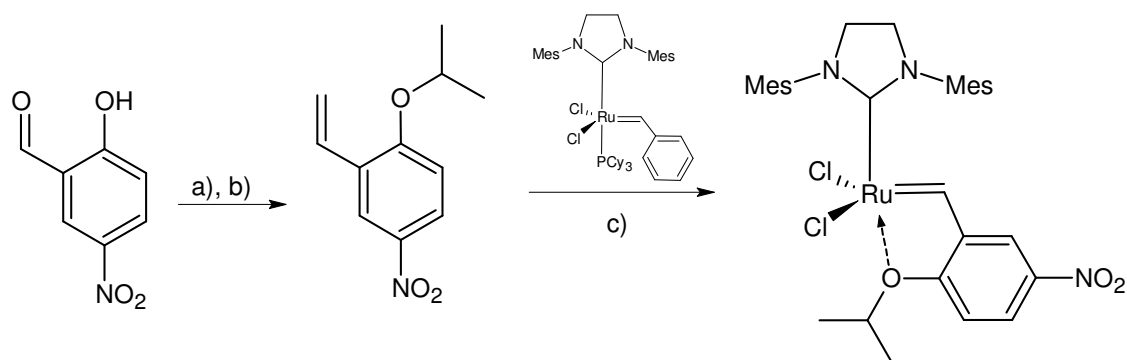


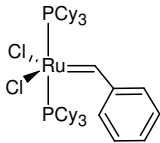
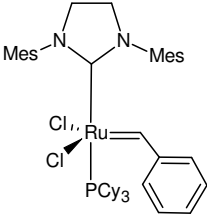
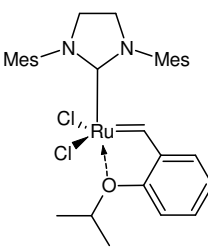
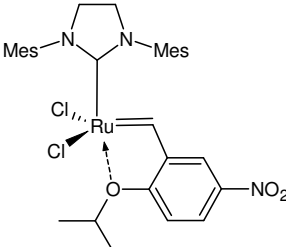
Abb. 87: Synthese des Katalysators **79** a) $i\text{PrI}$, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , DMF, 48 h, 52%,
b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$, THF, -78°C - RT, 1h, 84 %, c) **47**, CuCl , CH_2Cl_2 , 30°C , 1 h, 32 %

Katalysator **79** wurde nach Literaturvorschrift^[101] hergestellt und allerdings in nur 14 %iger Ausbeute in Form grüner Nadeln gewonnen (Literaturausbeute: 40%). Das Massenspektrum zeigte das erwartete Isotopenmuster, und eine Hochauflösung des Isotopenpeaks von 671.1 bestätigte die Zusammensetzung des Komplexes **79**.

Zum Reaktivitätsvergleich wurde Cruentaren A (**9**) in einer Konzentration von 1 mg/mL mit je 0.2 Äquivalenten der jeweiligen Katalysatoren Grubbs I (**46**), II (**46**), III (**47**) oder **79** versetzt und unter Ethylenatmosphäre vier Stunden gerührt. Der Prozentanteil an gebildetem Metatheseprodukt **78** wurde über analytische HPLC ermittelt (Tabelle 5). Eine Kontrolle des

Grubbs III-Ansatzes nach 19 Stunden zeigte keine weitere Umsetzung, so dass nach vier Stunden die Reaktion bereits zum Stillstand gekommen war.

Tabelle 5: Ethylen-Cross-Metathese von **9** mit verschiedenen Katalysatoren

Katalysator				
	46	47	48	79
Anteil an 78 nach 4 h	10 %	58 %	70 %	54 %

Wie erwartet wies „Grubbs III“ von den käuflichen Katalysatoren **46** bis **48** die höchste Aktivität auf. Katalysator **79** war allerdings weniger reaktiv und zeigte einen Umsatz in der Größenordnung des Grubbs II-Katalysators (**47**). Aber auch bei den Untersuchungen von GRELA et al. finden sich Beispiele, bei denen die Aktivität dieses Katalysator niedriger als die der Referenzkatalysatoren war.^[101]

7.1.1 Bestimmung der Konfiguration der Doppelbindungen $\Delta^{12,13}$ und $\Delta^{20,21}$

Die Signale der Doppelbindungsprotonen H-12 und H-13 liegen bei **78** im Gegensatz zu Cruentaren A (**9**) gut separiert im ^1H -NMR-Spektrum vor, so dass die Kopplungskonstante zu $J_{12,13} = 11.2 \text{ Hz}$ eindeutig bestimmt werden konnte. Demnach ist diese Doppelbindung *cis*-konfiguriert.^[74]

Charakteristisch für die Konfiguration einer Doppelbindung sind auch die ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Kohlenstoffe in α -Stellung zur Doppelbindung. Um außerdem auszuschließen, dass bei der Metathese-Reaktion eine Isomerisierung der Doppelbindung stattgefunden hat, wurden die ^{13}C -Verschiebungen in 21,22-seco-Cruentaren A (**78**) mit denen in Cruentaren A (**9**) und denen eines Berechnungsprogramms (ACD-Labs 7.07) verglichen (Tabelle 6).

Tabelle 6: ^{13}C -NMR-Verschiebungen zur Ermittlung der Konfiguration von $\Delta^{12,13}$

	9	78	berechnet ^[a] <i>cis</i>	berechnet ^[a] <i>trans</i>
C-11	31.6	31.6	32.4	42.7
C-14	29.9	29.8	29.6	33.3

[a] berechnete Werte aus ACD ChemSketch Version 7.07

Der Vergleich zeigt fast identische Werte für Derivat **78** und Naturstoff Cruentaren A (**9**), die auch gut mit den berechneten Werten für *cis*-Konfiguration übereinstimmen, so dass bei **78** und **9** die $\Delta^{12,13}$ -Doppelbindung *cis*-konfiguriert vorliegt (Abb. 88).

Die Doppelbindungsprotonen H-20 und H-21 in Cruentaren A (**9**) zeigen Multipletts höherer Ordnung mit erkennbarer Quartettstruktur. Die größte ermittelte Kopplung beträgt 11.0 Hz, woraus die *cis*-Konfiguration dieser $\Delta^{20,21}$ -Doppelbindung abgeleitet werden konnte. Bestätigt wurde dies Ergebnis wiederum durch einen Vergleich der im Cruentaren A (**9**) gefundenen ^{13}C -NMR-Verschiebungen der α -Kohlenstoffe zur $\Delta^{20,21}$ -Doppelbindung mit berechneten Werten (Tabelle 7).

Tabelle 7: ^{13}C -NMR-Verschiebungen zur Ermittlung der Konfiguration von $\Delta^{20,21}$

	9	berechnet[a] <i>cis</i>	berechnet ^[a] <i>trans</i>
C-19	30.7	31.7	39.1
C-22	36.6	35.3	41.2

[a] berechnete Werte aus ACD ChemSketch Version 7.07

Außerdem zeigt das ROESY-Spektrum von **9** eine NOE-Korrelationen zwischen H-19 und H-22, die bei *trans*-konfigurierter Doppelbindung nicht auftreten könnte. Die bisher dem Cruentaren A (**9**) zugeschriebenen $\Delta^{12,13}$ - und $\Delta^{20,21}$ -*trans*-Konfigurationen sind somit falsch (Abb. 88).

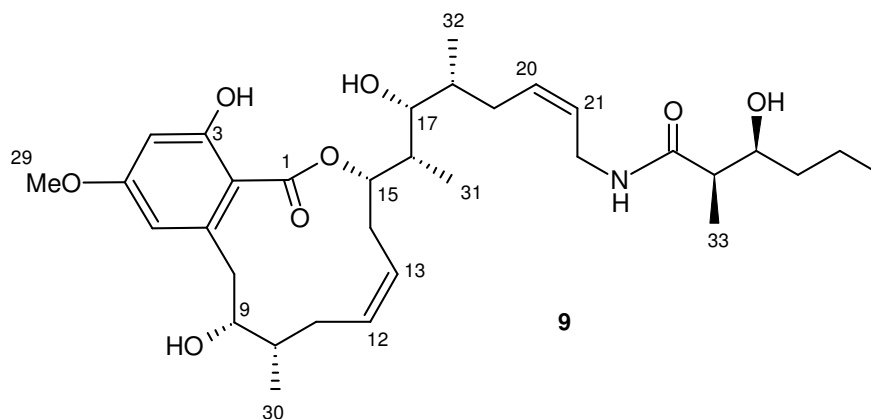


Abb. 88: Darstellung von Cruentaren A (**9**) mit *cis*-Doppelbindungen

7.2 Kristallisation von 21,22-seco-Cruentaren A (**78**)

Während schnelles Verdampfen am Rotationsverdampfer der in Deuteriochloroform gelösten NMR-Probe nur zu einem gelblichen Öl führte, konnte nach zufälligem sehr langsamen Verdunsten des Lösungsmittels der NMR-Probe im Kühlschrank jedoch die Bildung feiner Nadeln beobachtet werden.

Daraufhin wurde **78** in verschiedenen Lösungsmitteln zur Kristallisation angesetzt. Dabei erwiesen sich Dichlormethan, Essigester und Gemische aus Dichlormethan/Heptan als geeignet. Die besten Kristalle, die auch für eine Röntgenstrukturanalyse ausreichend groß waren, wurden aus reinem Essigester erhalten.



Abb. 89: Kristallstruktur von 20,21-seco-Cruentaren A (**78**) ^[102]

Die Röntgenstruktur^[102] bestätigte die Ergebnisse aus den Abbaureaktionen hinsichtlich der Stereochemie der sechs Stereozentren in **78**, sowie die *cis*-Konfiguration der $\Delta^{12,13}$ -Doppelbindung.

Die im Kristall vorliegende Konformation des Makrozyklus konnte durch die ^1H - ^1H -Kopplungen im NMR auch in Lösung gefunden werden. Die großen circa 180° -Winkel zwischen H-9 und H-8b, H-12 und H-11a, H-13 und H-14a sowie H-15 und H-14a korrelieren mit Kopplungen zwischen 10 und 12 Hz (Tabelle 8, Abb. 90).

Die relative Anordnung der Seitenkette zum Ring liegt in Lösung anders als im Kristall vor, da die Kopplung $J_{15,16}$ mit 2 Hz nicht den im Kristall gefundenen großen Winkel von 168° bestätigt. Die Konformation der Seitenkette wird durch mehrere NOE-Kopplungen im ROESY-Spektrum deutlich: H-15 zeigt Wechselwirkungen neben denen mit H-14b sowohl mit H-16 als auch mit H-31; H-31 wiederum zeigt auch einen NOE zu H14b was mit einer Konformation, bei der die Seitenkette um ca. 120° nach vorn gedreht vorliegt, erklärbar ist (Abb. 90).

Tabelle 8: Dieder-Winkel im Kristall und vicinale Kopplungen ausgewählter Protonen in **78**

Protonen (Abb. 90)	Winkel im Kristall	3J [Hz] ^[a]	Protonen (Abb. 90)	Winkel im Kristall	3J [Hz] ^[a]
8a - 9	72 °	1.7	12 - 11b	75 °	2.9
8b - 9	169°	10.7	13 - 14a	168 °	11.1
9 - 10	62 °	2.7	14b - 13	48 °	4.7
10 - 11a	176 °	-	14a - 15	172 °	11.6
10 - 11b	63 °	-	14b - 15	56 °	5.2
12 - 11a	170 °	11.9	15 - 16	168 °	2.0

[a]: $^1\text{H-NMR}$ [CDCl_3 , 600 MHz], - : Multippelt

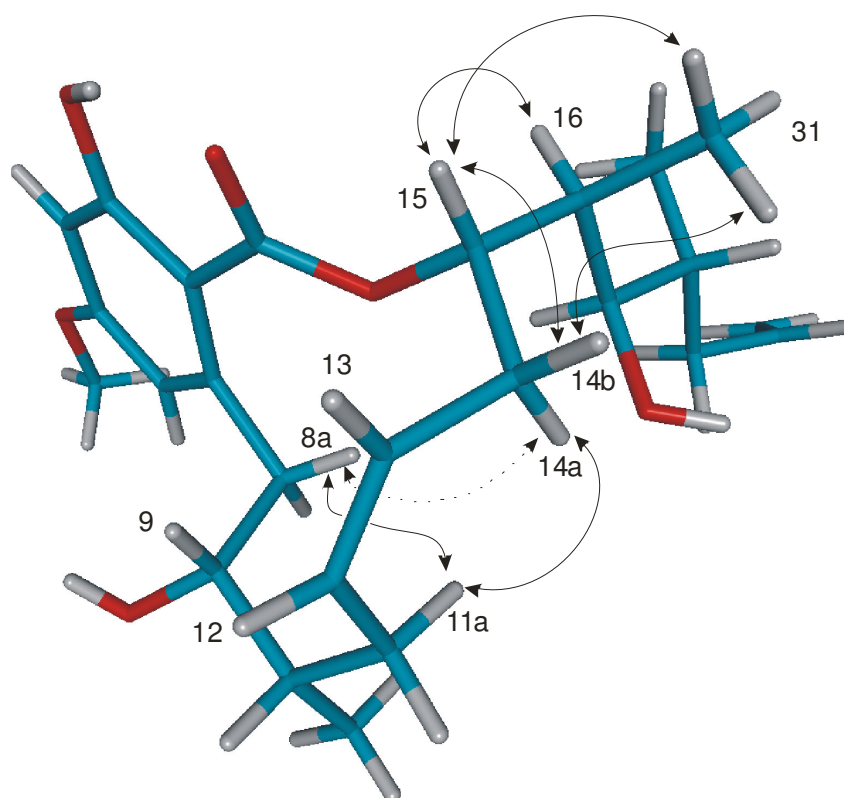


Abb. 90: Bevorzugte Konformation von **78** in Lösung (Seitenkette gedreht),
 → : NOE,→: schwacher NOE:

Stereodarstellungen der Röntgenstruktur im Kugel-Stab-Modell finden sich im Anhang.

8 Derivatisierung von Cruentaren A

Zur Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung von Cruentaren A (**9**) sollten an verschiedenen Molekülregionen Modifizierungen vorgenommen und ihre Auswirkungen auf die biologische Aktivität ermittelt werden.

Zunächst wurde die Stabilität von Cruentaren A (**9**) gegenüber Säure und Lauge getestet. Hierzu wurde je 0.1 mg Cruentaren A (**9**) in Methanol bei Raumtemperatur mit Überschuß an 1N Natronlauge, 1N Salzsäure oder DMAP versetzt und mittels HPLC die Umwandlung zu Cruentaren B (**10**) verfolgt (Abb. 91). Säure und Lauge führten zu schneller Umwandlung, die nach fünf Tagen vollständig war. Verwendung von DMAP führte zu einer deutlich langsameren Umwandlung, wobei sich auch nach 5 Tagen nur 60 % Cruentaren B (**10**) gebildet hatte.

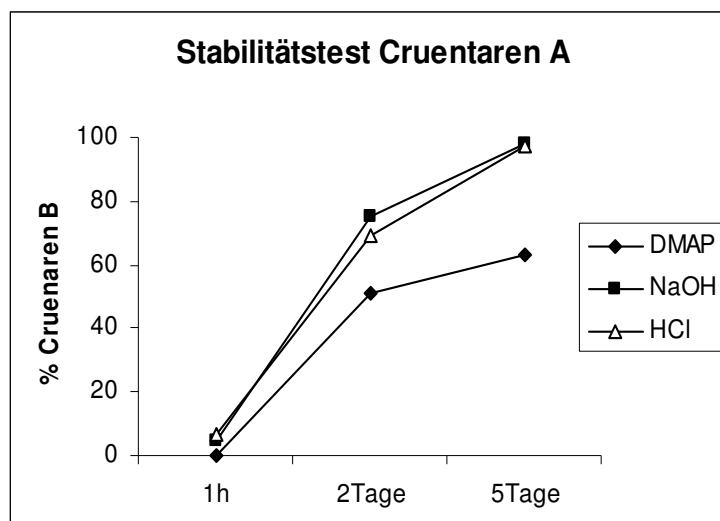


Abb. 91: Stabilitätstest mit Cruentaren A (**9**) unter sauren und basischen Bedingungen

In methanolischer Lösung unter Zusatz von wässrigen Puffern von pH 1 bis pH 10 fand die Umwandlung von Cruentaren A (**9**) in B (**10**) sehr viel langsamer statt. Selbst bei pH 1 wurden nach 24 Stunden nur 10 % Cruentaren B (**10**) gebildet.

Die folgenden Versuche zur Derivatisierung wurden aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge an Cruentaren A (**9**) zunächst im analytischen Maßstab ausgehend von je 1 mg Cruentaren A (**9**) durchgeführt. Als Basenzusatz wurde, wenn möglich, DMAP gewählt, um die Umwandlungsreaktion gering zu halten.

8.1 Derivatisierungen der Hydroxygruppen

p-Brombenzoesäure-Ester:

Um die Hydroxygruppen in Cruentaren A (**9**) als *p*-Brombenzoesäure-Ester zu derivatisieren und damit ein möglicherweise kristallines Produkt zu erhalten, wurden verschiedenen Bedingungen zur Veresterung getestet (Abb. 92). **9** wurde mit 10 Äquivalenten *p*-Brombenzoesäureanhydrid und DMAP in abs. Benzol über Nacht gerührt.^[103] HPLC-MS-Analytik zeigte die Bildung verschiedener Di- und Triester. Daraufhin wurde die Veresterung mittels Säurechlorid und DMAP versucht,^[99] was eine geringere Reaktivität zeigte; es wurden vor allem Mono-Ester gebildet. Eine dritte Methode verwendet ein *in situ* aktiviertes Anhydrid, wobei **9** mit je 10 Äquivalenten *p*-Brombenzoesäure, EDCI ((1-[3-Dimethylamino]propyl)-3-ethylcarbodiimid) und DMAP zur Reaktion gebracht wurde.^[104,105] HPLC-MS-Analytik zeigte das Auftreten von Di- und Triestern an. Auch eine Erhöhung des Überschusses und Verlängerung der Reaktionszeit brachte kein einheitliches Acylierungsprodukt.

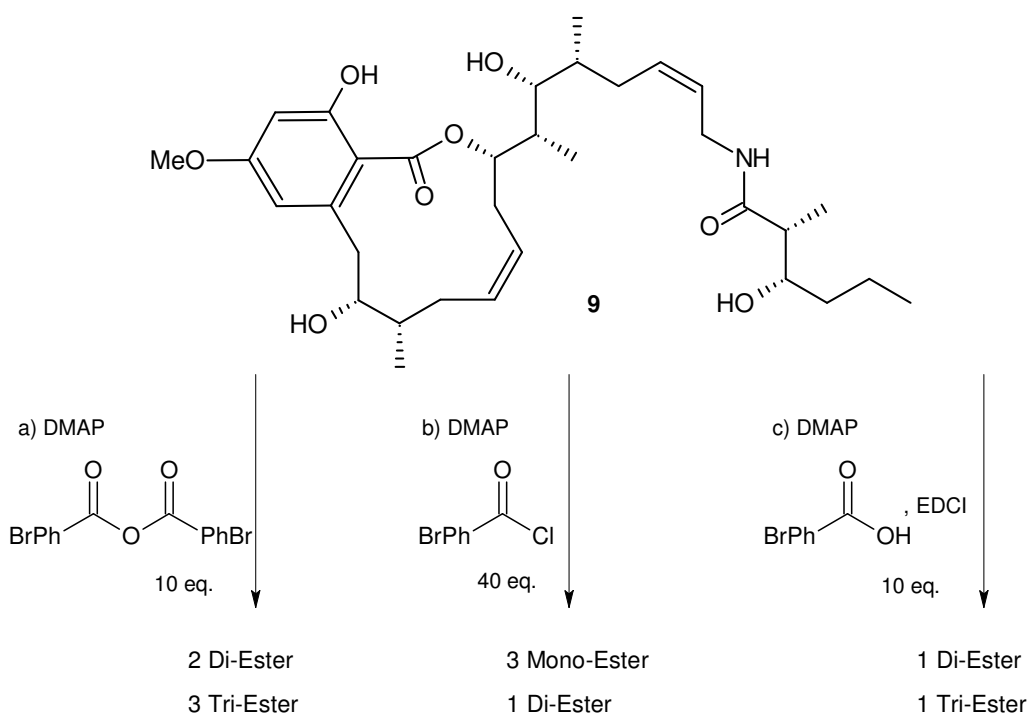


Abb. 92: Verschiedene Veresterungsversuche zu *p*-Brombenzoesäure-Ester mit Cruentaren A (**9**)

Das Auftreten vieler Produkte macht die Reaktion präparativ ungeeignet, wobei ebenfalls auch noch Derivate mit Cruentaren B (**10**)–Struktur entstanden sein könnten. Ein präparativer Versuch wurde, um Naturstoffmaterial zu sparen, daher nicht durchgeführt.

MOSHER-Ester:

Auch Versuche die Hydroxygruppen als MOSHER-Ester zu derivatisieren, brachten nicht das gewünschte Ergebnis. Unter den Bedingungen MOSHER-Säure, Dicyclohexylcarbodiimid und DMAP^[106] fand nur eine Umwandlung zu Cruentaren B (**10**) statt; Esterbildung konnte nicht beobachtet werden. Die Verwendung des MOSHER-Säurechlorids ergab ein Gemisch von Mono- und Diester, was präparativ unbrauchbar war.

Silylierungsreaktionen:

Um die Umwandlung von Cruentaren A (**9**) in Cruentaren B (**10**) zu verhindern, sollte die 9-Hydroxygruppe mit einer Schutzgruppe versehen werden, wobei mögliche Reaktionen an anderen Hydroxygruppen zunächst in Kauf genommen werden sollten. Eine häufig verwendete Schutzfunktion ist die *tert*-Butyldimethylsilylgruppe (TBDMS-Gruppe).^[107] Ein Versuch mit **9**, *tert*-Butyldimethylsilyl-Chlorid (equimolar) und DMAP zeigte keine Reaktion. Bei Verwendung von 2,6-Lutidin als Base und TBDMS-Triflat^[108] fand einzig eine Umwandlung zu Cruentaren B (**10**) statt; es konnten keine Silylierungsprodukte detektiert werden.

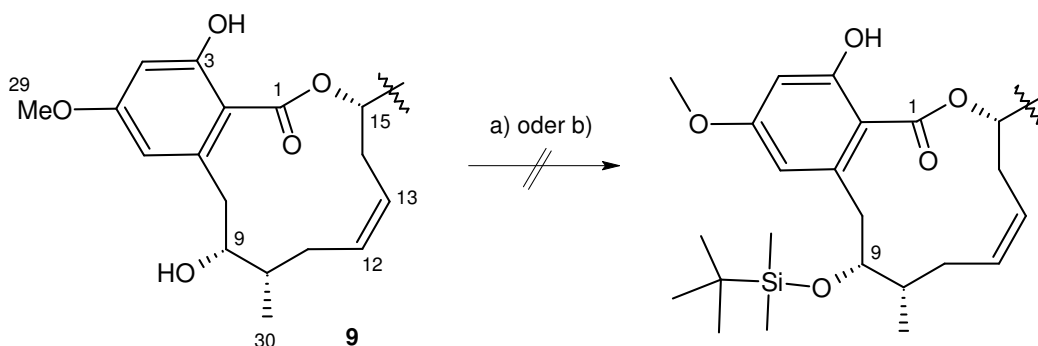


Abb. 93: Versuch der Schutzgruppeneinführung an **9**

- a) TBDMS-Chlorid, DMAP in DMF, -10 °C, 2 h
- b) TBDMS-Triflat, 2,6-Lutidin, -50 °C, 2 h

Methylierung:

Ein Versuch, Cruentaren A (**9**) mittels Diazomethan in Diethylether zu methylieren, schlug ebenfalls fehl; es erfolgte keine Reaktion.

8.2 Acetalisierungen

Bei der Derivatisierung von Cruentaren B (**10**) wurde zur besseren Detektion der Abbauprodukte Mono-Methylphenyl-Acetal **25** und Bis-acetal **26** hergestellt (s. Kapitel 4.2). Nun sollte versucht werden, auch ausgehend von Cruentaren A (**9**), als Derivat ein cyclisches Acetal am Amid-Segment zu synthetisieren. Als einfachsten Cyclus sollte das Formaldehydacetal hergestellt werden (Abb. 94a). Ein Versuch mit **9** und 37 %iger wässriger Formaldehydlösung in Methanol zeigte auch nach vier Stunden keinerlei Reaktion. Änderung der Reaktionsbedingungen^[109] zu Paraformaldehyd (30 eq.) und *p*-Toluolsulfonsäure (1 eq.) ergab nach drei Stunden laut HPLC-MS zwei Produkte. Beide zeigten im Massenspektrum einen Molekülionenpeak von $m/z = 614$ $[M+H^+]$, was einer zweifachen Acetalisierung entspricht. Dies kann nur aus der offenkettigen Form von Cruentaren B (**10**) entstanden sein, die sich *in situ* gebildet hatte. Da Cruentaren B (**10**) selbst bereits keine biologische Aktivität mehr besitzt, wurden diese Derivate nicht präparativ hergestellt. Bei Austausch von *p*-Toluolsulfonsäure durch Pyridinium-*p*-toluolsulfonat erfolgte überhaupt keine Reaktion.

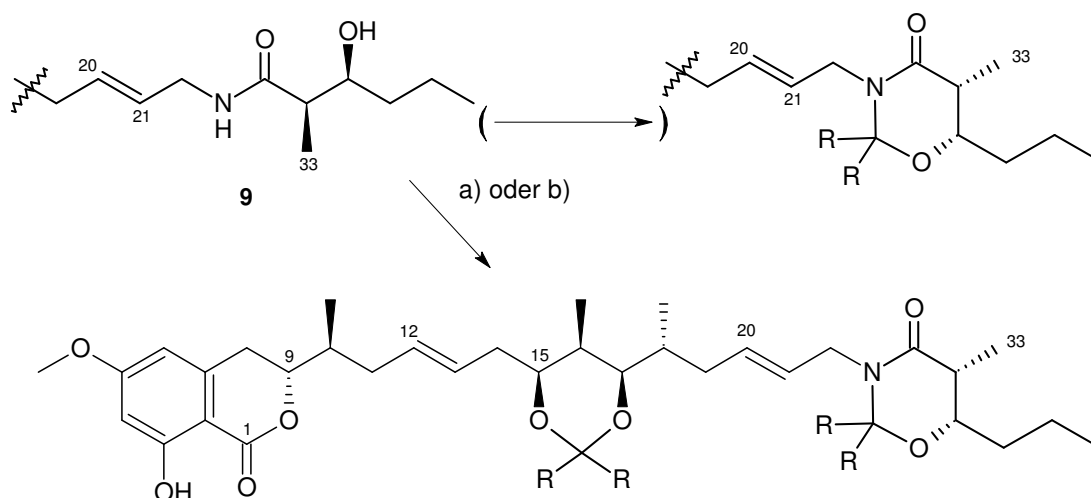


Abb. 94: Cyclisierungsversuche mit Cruentaren A (**9**)
 a) (R = H), Paraformaldehyd, *p*-TsOH, 3 h
 b) (R = CH₃), 2,2-Dimethoxypropan, CSA, 3 Tage (R = CH₃)

Ähnlich verliefen Versuche ein Acetonid herzustellen (Abb. 94b). Mischung von **9** mit 2,2-Dimethoxypropan (20 eq.) und Camphersulfonsäure (CSA, 0.1 eq.) als Katalysator^[110] führten zur Bildung von Cruentaren B (**10**), mehreren monoacetalisierten Produkten und einem diacetalisiertem Produkt. Somit ist diese Reaktion präparativ nicht geeignet. Bei Austausch von Camphersulfonsäure durch Pyridinium-*p*-toluolsulfonat^[111] erhielt man im

HPLC-MS ein Gemisch aus Cruentaren B (**10**) (45%), Edukt **9** (37%) und monoacetalisiertem Produkt (18%). Die Bildung von **10** lässt vermuten, dass auch das Produkt aus der Cruentaren-B-Form gebildet worden ist, weshalb eine präparative Durchführung nicht sinnvoll erschien.

8.3 Reaktionen an den Doppelbindungen

8.3.1 Epoxidierung

Eine milde, neutrale Methode zur Überführung von Doppelbindungen in Epoxide ist die Umsetzung mit Dimethyldioxiran.^[112] Dies lässt sich aus Aceton mit Hilfe von Oxon ($\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) und wässriger Natriumcarbonatlösung herstellen und als Azeotrop destillieren.^[113] Cruentaren A (**9**) wurde mit einer 7 %igen Dimethyldioxiranlösung versetzt und 10 Stunden gerührt, wobei fünfmal das Lösungsmittel entfernt und neue Reagenzlösung zugegeben wurde. Man erhielt laut HPLC-MS vier Produkte mit der Masse $m/z = 622$ $[\text{M}+\text{H}^+]$, was doppelter Epoxidierung entspricht, und fünf Peaks mit der Masse des Monoepoxids ($m/z = 606.3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$). Die Bildung dieses komplexen Produktgemisches ist präparativ unbrauchbar.

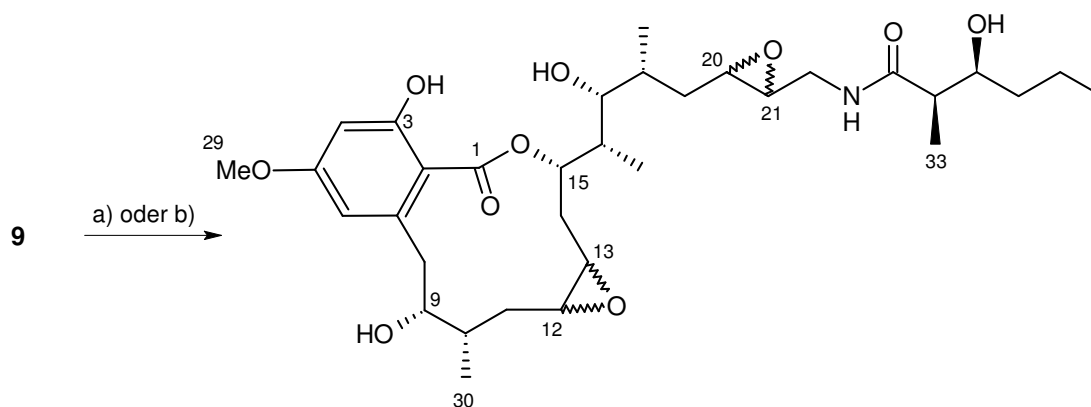


Abb. 95: Epoxidierungsversuche an Cruentaren A (**9**)

a) Dimethyldioxiran, 10 h b) *m*-CPBA, 70 %ig, 4 h

Alternativ wurde als Epoxidierungsreagenz *m*-Chlorperbenzoesäure (*m*-CPBA) eingesetzt. Ein Versuch mit **9** und 1.5 Äquivalenten einer 70 %igen *m*-CPBA-Lösung zeigte nach vier Stunden ein ähnliches Produktbild wie der vorige Versuch: Im HPLC-MS traten zwei Bis-Epoxidpeaks, vier Mono-Epoxidpeaks und die Bildung von Cruentaren B (**10**) auf. Diese Methode war ebenfalls präparativ nicht brauchbar.

8.3.2 Cross-Metathese-Versuche

Die bisher einzige erfolgreiche Derivatisierung von Cruentaren A (**9**) stellte die Cross-Metathesereaktion von Cruentaren A (**9**) mit Ethylen zum 20,21-seco-Cruentaren-A (**78**) (s. Kapitel 7.1) dar. Daher war es naheliegend, weitere Möglichkeiten der Cross-Metathese zu untersuchen (Abb. 98).

Cross-Metathesereaktionen sind im allgemeinen schwieriger zu einem gewünschten Produkt zu führen als z.B. Ringöffnungsmetathesen, bei denen die Aufhebung der Ringspannung eine treibende Kraft ist, oder Ringschlussmetathesen, die einen entropischen Vorteil beinhalten.^[114] Bei der Cross-Metathese ist mit dem Auftreten von Produktgemischen zu rechnen, da die Edukte selbst mittels der Metathesereaktion zu Dimeren reagieren können, wobei bei gleich reaktiven Edukten eine statistische Produktverteilung zu erwarten ist:

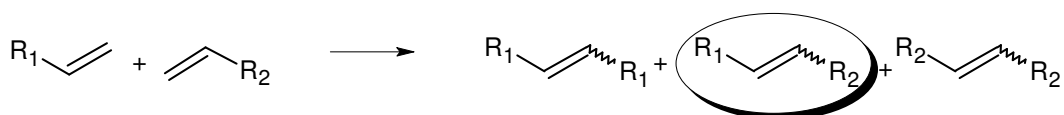


Abb. 96: Produkte bei einer Cross-Metathese mit zwei terminalen Olefinen

Verschiedene Olefine zeigen je nach ihren stereoelektronischen Eigenschaften bei der Metathese unterschiedliche Reaktivitäten. CHATTERJEE et al. teilten für verschiedene Katalysatoren die Olefine in vier unterschiedlich reaktive Kategorien ein, wobei die reaktivste Gruppe auch leicht Homodimere bildet, aber diese auch weiterhin mit dem anderen Reaktionspartner in einer Metathesereaktion reagieren können, wodurch sich dann auch das gewünschte Kreuzprodukt bildet.^[114]

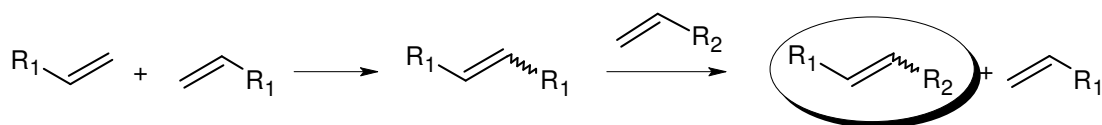


Abb. 97: Cross-Metathese mit Zwischenstufe eines Homodimeren

Cross-Metathese von Derivat **78** mit Alken **80** stellt die Rückreaktion der Cross-Metathese von Cruentaren A (**9**) mit Ethylen dar (s. Kapitel 7.1). Hiermit sollte ein Epimer von Cruentaren A (**9**) dargestellt werden, wobei der Einfluß der Stereozentren an C-24 und C-25 durch verschiedene Diastereomere von **80** auf die biologische Aktivität untersucht werden

könnte. Beide Edukte sind terminale, unsubstituierte Olefine, die somit zu den reaktiven Alkenen nach CHATTERJEE et al. gehören sollten.

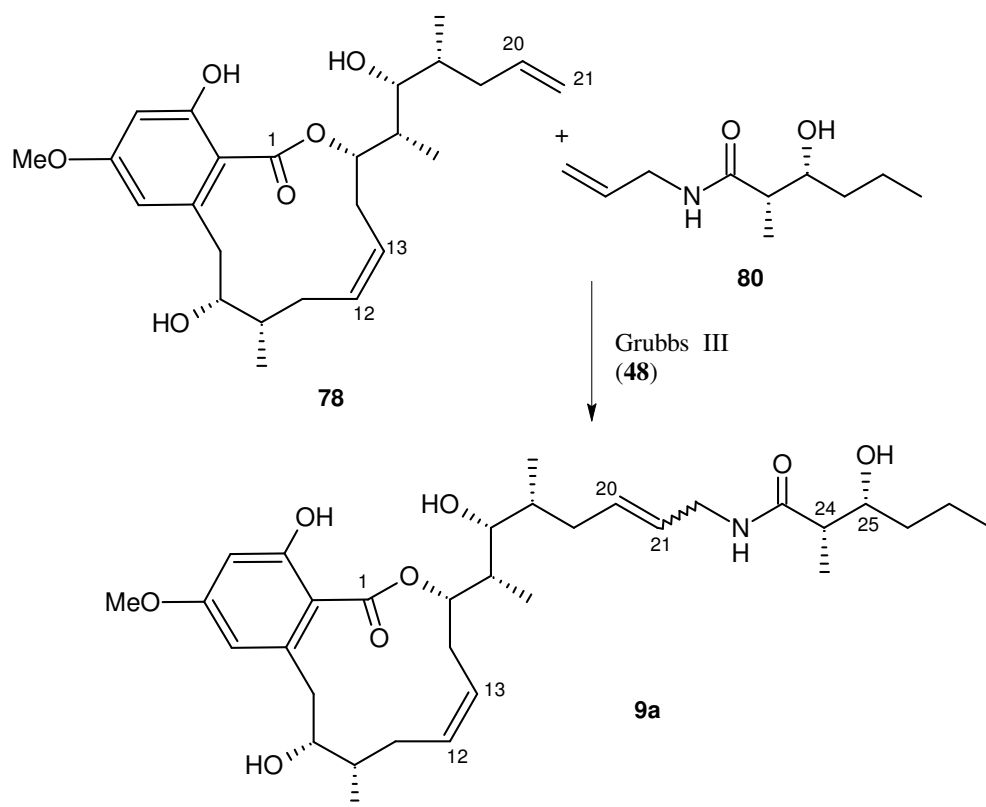


Abb. 98: Geplante Cross-Metathese zum Aufbau eines Cruentaren A-Epimers

Allylamid **80** wurde ausgehend von Säure **12** (s. Kapitel 3.2) mittels Allylaminhydrochlorid, *N*'-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid (EDCI) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) in 90 %iger Ausbeute hergestellt (Abb. 99).^[115]

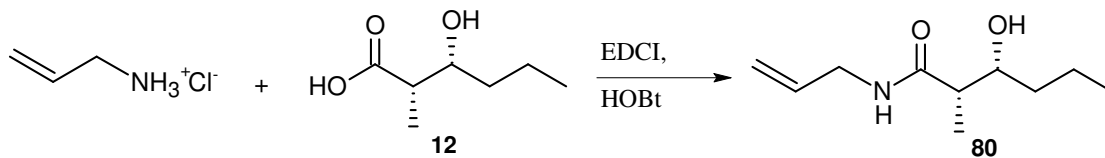


Abb. 99: Herstellung der isomeren Seitenkette **80** von Cruentaren A

Metatheseversuche mit **78** und 10-fachem Überschuß an **80** mit Grubbs III-Katalysator (**48**) (0.2 eq.) ergaben auch bei 24 Stunden Reaktionsdauer nur Spuren an Metathese-Produkt. Variationen der Reaktionsbedingungen wie equimolarer Einsatz von **78** und **80** oder Erhöhung der Konzentration hatten keinen Erfolg. Versuche mit Grubbs-II Katalysator (**47**) brachten ebenfalls keinen Umsatz.

Eine mögliche Erklärung ist eine Chelatbildung der Ketogruppe von **80** am Rutheniumkatalysator, so dass dieser inaktiviert wurde, indem die Chelatbildung über einen stabilen Sechsring die weitere Anlagerung des Reaktionspartners verhindert.

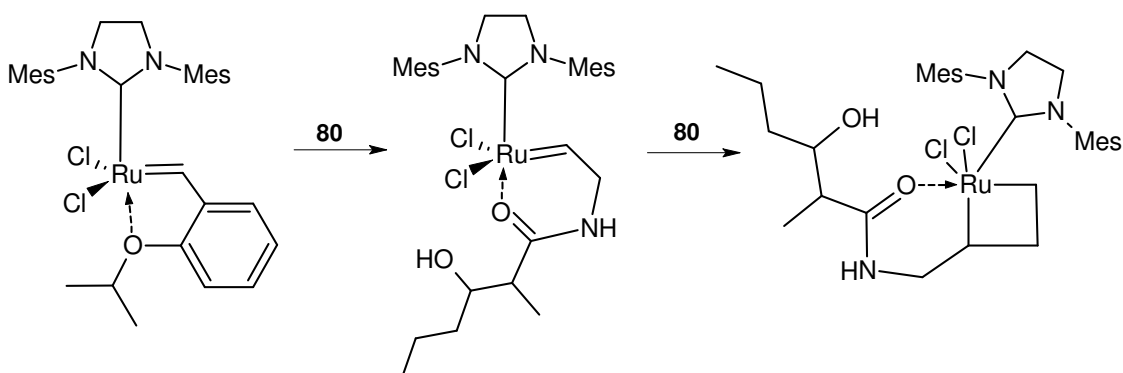


Abb. 100: Chelatisierung am Ruthenium-Katalysator durch Allylamid **80**

Einen ähnlichen Fall fanden COSSY und BOUZBOUZ bei Acetoxyolefinen. Sie führten die Selektivität der Metathesereaktion von 1-vinylbut-3-enylacetat (**A**) mit Acrolein auch auf die Bildung eines unreaktiven Sechsring-Chelatkomplexes zurück (Abb. 101).^[116]

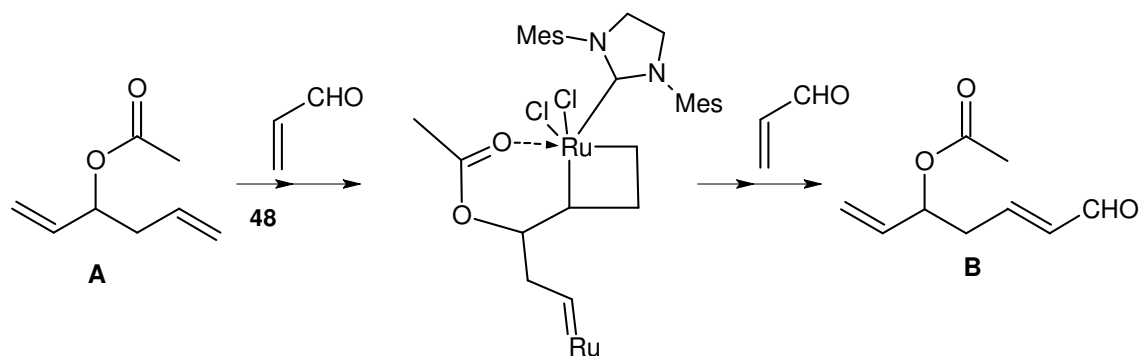


Abb. 101: Chemoselektivität einer Metathesereaktion durch Bildung eines durch Chelatisierung inaktiven Ruthenium-Komplexes

Versuche der Cross-Metathese von **78** mit Allylamin oder Vinylsilan unter verschiedenen Konzentrationen und Temperaturen blieben ebenfalls ohne Produktbildung. Hierbei ist die Bildung von Homodimeren möglich, die dann nicht weiter in einer Metathesereaktion aktiv sind.

8.3.3 Hydrierung von Cruentaren A (**9**)

Eine weitere katalytische Derivatisierungsmethode an Doppelbindungen ist die Hydrierung mit Wasserstoff und einem heterogenen Katalysator wie z.B. Palladium auf Kohle.^[117] Cruentaren A (**9**) besitzt zwei unterschiedlich positionierte Doppelbindungen, die hydriert werden können. Sterisch erscheint die Doppelbindung in der Seitenkette weniger gehindert, so dass diese zuerst zu **81** reagieren sollte (Abb. 102).

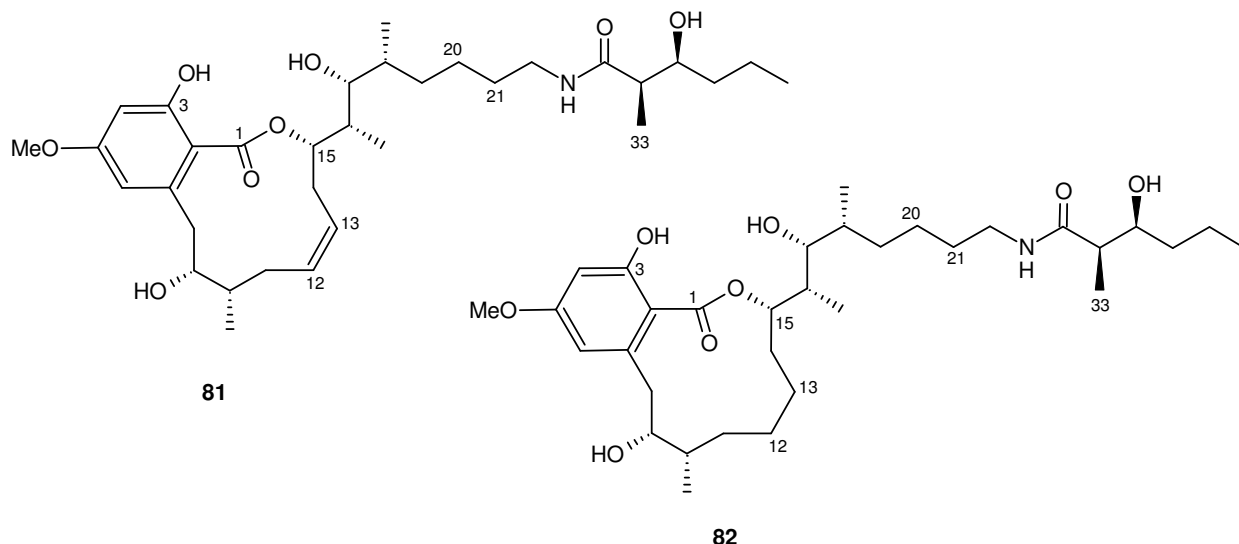


Abb. 102: Erwartete Hydrierungsprodukte **81** und **82** von Cruentaren A (**9**)

In einem Vorversuch wurde Cruentaren A (**9**) in Methanol mit Palladium auf Kohle (10 %) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre drei Stunden gerührt. Dünnschichtchromatographie und HPLC-Analytik zeigten vollständigen Umsatz an. Eine präparative Durchführung mit anschließender Dünnschichtchromatographie ergab Tetrahydro-Cruentaren A (**82**) in 40 %iger Ausbeute.

Um eine selektive Hydrierung nur einer Doppelbindung zu erreichen wurde die Reaktion wiederholt und nach 10 Minuten abgebrochen. HPLC-MS-Analytik zeigte die Bildung zweier Produkte (mono- und dihydriert) im Verhältnis circa 1:2. Auch Variation der Versuchsbedingungen Zeit und Konzentration erbrachten keine höheren Ausbeuten des Monohydrierungsprozesses.

Ein Versuch zur homogenkatalytischen Hydrierung mit Wilkinson-Katalysator, Ruthenium-tris-(triphenylphosphin)-chlorid, zeigte keinen Umsatz.

Eine weniger reaktive heterogenkatalytische Methode ist die Verwendung von Palladium auf Bariumsulfat (Lindlar-Katalysator), die meist für die Reduktion von Alkinen zu Alkenen verwendet wird. Jedoch wurde sie von YAMAMOTO et al. auch schon zur Reduktion von Doppelbindungen verwendet.^[118] Eine Reduktion von Cruentaren A (**9**) mit diesem Katalysator zeigte die Bildung eines monohydrierten Produktes, das aus einem präparativen Ansatz in 35 %iger Ausbeute gewonnen wurde. Die Auswertung der NMR-Spektren belegte die angenommene Struktur von **81**, wobei nur die $\Delta^{20,21}$ -Doppelbindung der Seitenkette hydriert worden war.

8.4 Biologische Aktivität der Cruentaren-Derivate

Die biologische Aktivität der Cruentaren-Derivate wurde mittels Blättchendiffusionstests an verschiedenen Hefen und Pilzen von Frau Dr. KUNZE getestet; die Cytotoxizität bei Mausfibroblasten der Zelllinie L929 wurde von Herrn Dr. SASSE untersucht (Tabelle 9).^[119]

Tabelle 9: Biologische Aktivität der Cruentaren-Derivate

Derivat	L929 IC ₅₀ ^[a]	Sa ^[b]	Ca ^[c]	Mu ^[d]
Cruentaren A (9)	1.2	41	22	26
21,22-seco-Cruentaren A (78)	400	0	0	0
20,21-Dihydro-Cruentaren A (81)	150	21	Spur	28
Tetrahydro-Cruentaren A (82)	4000	12 (ink.)	12 (ink.)	17
Cruentaren B (10)	1000	0	0	0

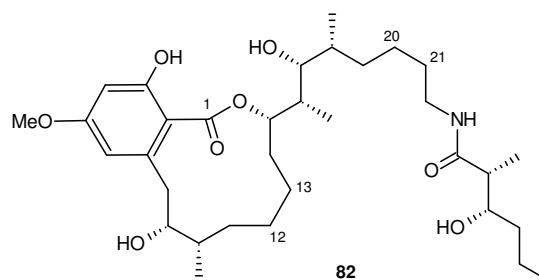
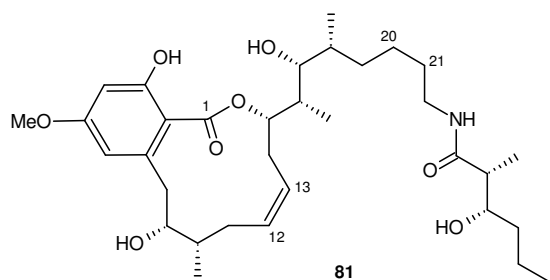
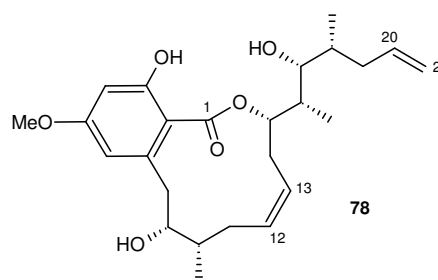
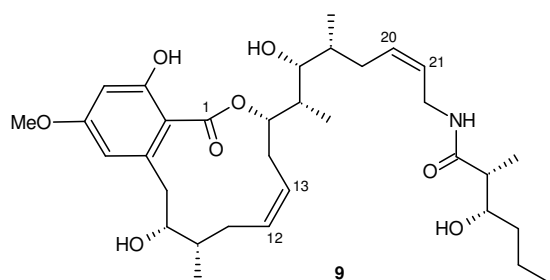
[a]: Toxizität bei Mausfibroblasten der Zelllinie L929 (IC₅₀) in ng/mL

[b]: *Saccharomyces cerevisiae* 20µg/Plättchen, Hemmhof in mm

[c]: *Candida albicans* 20µg/Plättchen, Hemmhof in mm

[d]: *Mucor hiemalis* 20µg/Plättchen, Hemmhof in mm

ink.: inkompletter Hemmhof



Cruentaren A (**9**) ist für tierische Zellen sehr cytotoxisch und erzeugt große bis mittlere Hemmhöfe bei allen untersuchten Pilzen und Hefen. Das Entfernen der Seitenkette zu 21,22-seco-Cruentaren A (**78**) führt zu vollständigem Verlust der antifungischen Aktivität. Auch die Cytotoxizität ist kaum mehr vorhanden. Die Seitenkette mit Amidfunktion ist für die Wirkung somit essentiell.

Hydrierung der $\Delta^{20,21}$ -Doppelbindung im 20,21-Dihydro-Cruentaren A (**81**) führte nur bei *Candida albicans* zu einem Wirkungsverlust; bei *Mucor hiemalis* blieb die Aktivität fast vollständig erhalten, und bei *Saccharomyces cerevisiae* ging sie nur um die Hälfte zurück. Die Cytotoxizität verringerte sich um Faktor 100. Die Seitenkette kann somit flexibilisiert werden, wobei sich die biologische Wirkung zwar verringert, aber nicht vollständig verloren geht.

Wurde der Makrozyklus durch Hydrierung der Doppelbindung flexibilisiert, wie beim Tetrahydrocruentaren A (**82**), so ging die Aktivität gegenüber Pilzen und Hefen stark herunter und die Cytotoxizität vollständig verloren.

Bei Öffnung des Makrozyklus, wie es bei Cruentaren B (**10**) der Fall ist, geht die antimikrobielle Aktivität vollständig verloren.

9 Derivatisierung von Apicularen über Ethylen-Cross-Metathese

9.1 Cross-Metathese von Apicularen A (2) mit Ethylen

Apicularen gehört wie Cruentaren zu der Gruppe der Salicylhalamide. Im Gegensatz zu Cruentaren A (9) befindet sich innerhalb des Makrozyklus keine Doppelbindung, dagegen drei Doppelbindungen in der Seitenkette, die jeweils eine Möglichkeit zum Angriff bei einer Metathesereaktion darstellen. Mögliche Spaltprodukte bei der Cross-Metathese mit Ethylen sind in Abb. 103 gezeigt.

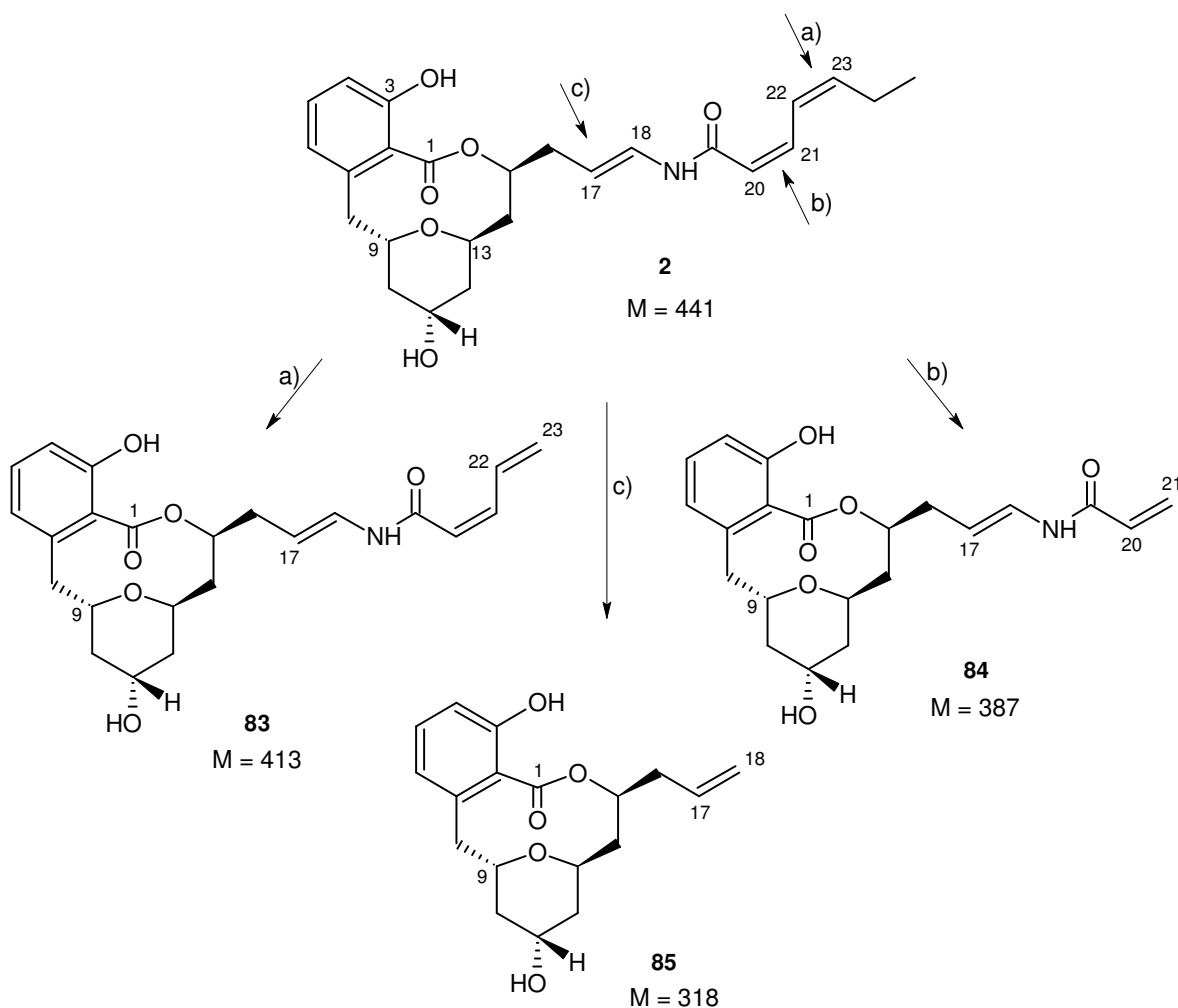


Abb. 103: Erwartete Spaltprodukte der Cross-Metathese von Apicularen A (2) mit Ethylen

Cross-Metathese in analytischem Maßstab von Apicularen A (2) mit Ethylen und Grubbs III-Katalysator (48) zeigte im HPLC-MS nach vier Stunden ein Gemisch von mindestens fünf Peaks: zwei Peaks der Masse $m/z = 442$ [$M+H^+$], was der Eduktmasse

entsprach, zwei Peaks der Masse $m/z = 414$ $[M+H]^+$, dem Spaltprodukt der äußeren Doppelbindung C-22/C-23 und einem Peak der Masse $m/z = 319$ $[M+H]^+$, dem Spaltprodukt der inneren Doppelbindung C-17/C-18. Die Verdopplung der Edukt- und Produktpeaks zeigte eine Isomerenbildung an. Ein Spaltprodukt der C-20/C-21-Doppelbindung wurde nicht detektiert.

Der Versuch wurde noch bis 72 Stunden weiter fortgeführt, wobei nach 24 und 48 Stunden jeweils neuer Katalysator zugesetzt wurde, da an der Produktverteilung nach 24 Stunden kaum Änderungen gegenüber der nach vier Stunden festzustellen waren.

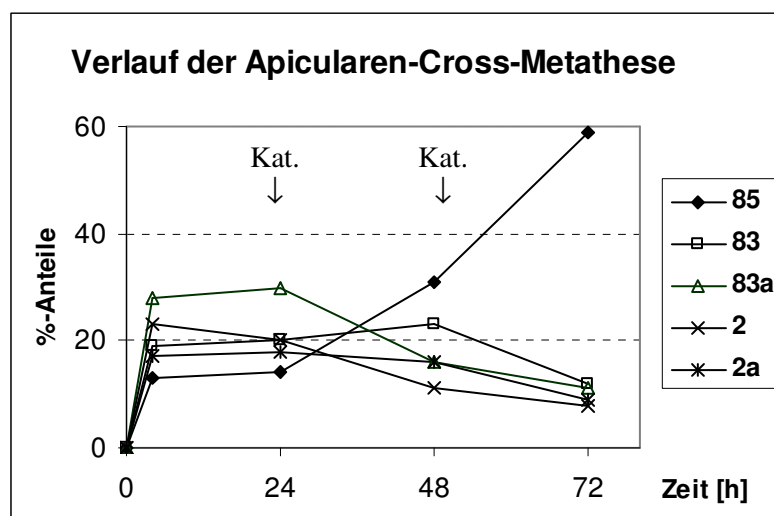


Abb. 104: Verlauf der Produktbildung bei der Apicularen-Cross-Metathese

Das nach 24 Stunden gebildete Produktgemisch reagierte weiter, indem neben Apicularen A (**2**) und dessen Isomer **2a** auch die Abbauprodukte **83** und dessen Isomer **83a** weiterreagierten und sich das Endprodukt **85** nach 72 Stunden zu 60 % gebildet hatte.

Um die Metathese-Produkte **83**, **83a** und Edukt-Isomer **2a** in größerer Menge zu erhalten, wurde zunächst ein präparativer Ansatz analog obigem Versuch angesetzt und nach zwei Stunden Reaktionszeit abgebrochen, als **2**, **2a**, **83** und **83a** zu etwa gleichen Teilen vorlagen, sich aber **85** noch nicht nennenswert gebildet hatte. Die vier Substanzen konnten mittels präparativer HPLC getrennt werden; man erhielt **2** in 9 %, **2a** in 15 %, **83** in 15 % und **83a** in 8 % Ausbeute aus Reinsubstanzen, sowie verschiedene Mischfraktionen in ähnlichen Größenordnungen. Auswertung der NMR-Spektren (Tabelle 10) ergab, dass Apicularen A-Isomer **2a** an der $\Delta^{17,18}$ -Doppelbindung *cis*-konfiguriert war; ebenso zeigte 23,24-seco-Apicularen-Isomer **83a** *cis*-Konfiguration an der $\Delta^{17,18}$ -Doppelbindung.^[74]

Auch die ^1H -NMR-Verschiebungen von H-17 zeigten jeweils bei den *cis*- bzw. *trans*-Isomeren gleiche Werte.

Tabelle 10: ^1H -NMR-Verschiebungen und Kopplungen der Apicularen-Metatheseprodukte

	M	$J_{17,18}$ [Hz]	δ (H17) [ppm]	$\Delta^{17,18}$
Apicularen A (2)	441	14.5	5.26	<i>trans</i>
Apicularen A-Isomer (2a)	441	8.9	4.82	<i>cis</i>
23,24-seco-Apicularen A (83)	413	14.4	5.28	<i>trans</i>
23,24-seco-Apicularen A-Isomer (83a)	413	9.1	4.85	<i>cis</i>

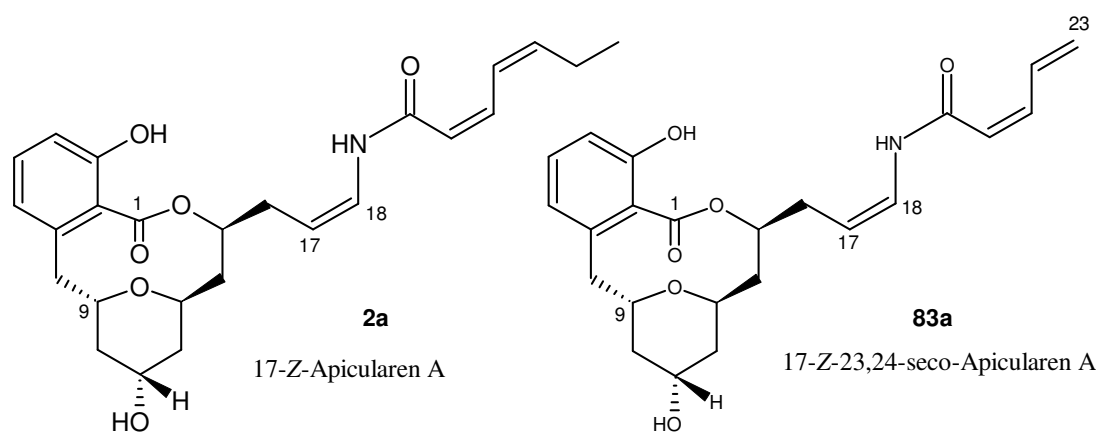
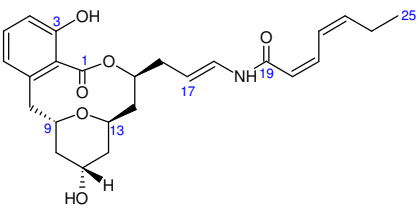
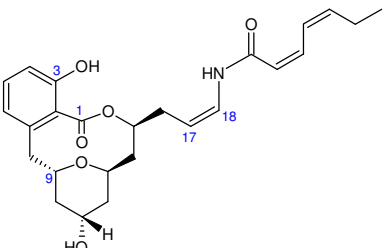
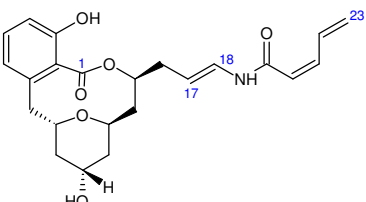
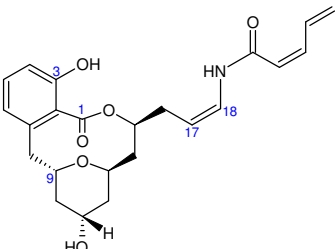
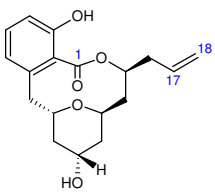


Abb. 105: $\Delta^{17,18}$ -*cis*-konfigurierte Produkte der Apicularen-Metathese

Um auch Endprodukt **85** der Cross-Metathese mit Ethylen zu erhalten, wurde ein weiterer präparativer Ansatz mit 97 mg Apicularen A (**2**) mit Ethylen und Grubbs III-Katalysator (**48**) durchgeführt. Nach 24 Stunden wurde frischer Katalysator zugesetzt und die Reaktion nach 48 Stunden abgebrochen, als laut analytischer HPLC ca. 25 % **85** gebildet worden waren. Eine präparative HPLC-Trennung brachte das Metathese-Endprodukt **85** in 25 %, **83** in 10 %, **83a** in 7 % und Edukt **2** in 9 % Ausbeute. Bei dieser Reaktion entstanden auch noch weitere Nebenprodukte, die im HPLC-MS höhere Massen aufwiesen. Eine Komponente mit der Masse $m/z = 720$ [M (703) + NH_4^+] konnte als Produkt der Cross-Metathese von **85** und **83** ($M = 703$) identifiziert werden. Sie konnte aber präparativ nicht von anderen Nebenprodukten abgetrennt werden. Ebenso wurde das Spaltprodukt der Doppelbindung C-20/C-21 mit der Masse $M = 387$ zwar detektiert, konnte aber nur wegen der sehr geringen Menge und Überlagerung mit anderen Verbindungen präparativ nicht isoliert werden.

9.2 Biologische Aktivität der Apicularen-Derivate

Zur Beurteilung der biologischen Aktivität wurden die Metatheseprodukte von Apicularen auf ihre Cytotoxizität hin untersucht. Hierfür wurden von Herrn Dr. Sasse IC_{50} -Werte bei Mausfibroblasten der Zelllinie L929 in ng/mL bestimmt.

Derivat	IC_{50} [ng/mL]
 <p>Apicularen A (2)</p>	2
 <p>17-Z-Apicularen A (2a)</p>	100
 <p>23, 24-seco-Apicularen A (83)</p>	2
 <p>17-Z-23, 24-seco-Apicularen A (83a)</p>	2000
 <p>18, 18-NH-seco-Apicularen A (85)</p>	300*

*: untypische Zellkernfragmentierung (evtl. Verunreinigung der Probe)

Das Z-Isomer von Apicularen (**2a**) zeigt nur eine um den Faktor 50 geringere Cytotoxizität als Apicularen selbst. Isomer **2a** wurde 2002 von NICOLAOU et al. synthetisch hergestellt und an Tumorzelllinie 1A9 getestet, wobei eine Schwächung der Aktivität um ca. Faktor 200 gegenüber Apicularen A (**2**) festgestellt wurde.^[120] Allerdings könnten Spuren von Apicularen A (**2**) aus der HPLC-Trennung in der getesteten Probe für die höher gemessene Aktivität verantwortlich sein.

Derivat **83** mit einer um zwei C-Atome verkürzten Seitenkette ist unvermindert aktiv, trat aber zusätzlich Z-Isomerisierung an der $\Delta^{17,18}$ -Doppelbindung auf (**83a**), so war die Substanz nicht mehr cytotoxisch.

Wird die Seitenkette an der inneren Doppelbindung C-17 / C-18 abgebaut (**85**), geht die biologische Aktivität verloren, was auf die Abwesenheit der biologisch relevanten Enamid-Funktion zurückzuführen ist. Dieses Derivat ist allerdings vom semisynthetischen Standpunkt aus sehr interessant, da es ein Schlüsselintermediat bei den Totalsynthesen und daraus abgeleiteten synthetischen Derivaten darstellt (s. Kapitel 1.2).^[15]

Durch diese Reaktion ist somit ein einfacher semisynthetischer Zugang zu weiteren Apicularen-Derivaten eröffnet. Synthetisch wurde **85** (entspricht Schlüsselintermediat **8**, s. Kapitel 1.2) von verschiedenen Arbeitsgruppen in 16- bis 22-stufigen Synthesen hergestellt,^[16-21] was ausgehend von Apicularen A (**2**) durch Cross-Metathese mit Ethylen in einer Stufe möglich ist.

10 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Aufklärung der absoluten Konfiguration des Makrolactons Cruentaren A (**9**). Die acht Stereozentren von Cruentaren A (**9**) und B (**10**) konnten mit Hilfe unterschiedlicher Verfahren aufgeklärt werden. Die lineare Struktur, wie sie Cruentaren B (**10**) aufweist, war für die Bearbeitung am besten geeignet, da sich an den Doppelbindungen strategisch günstige Spaltungsmöglichkeiten ergaben.

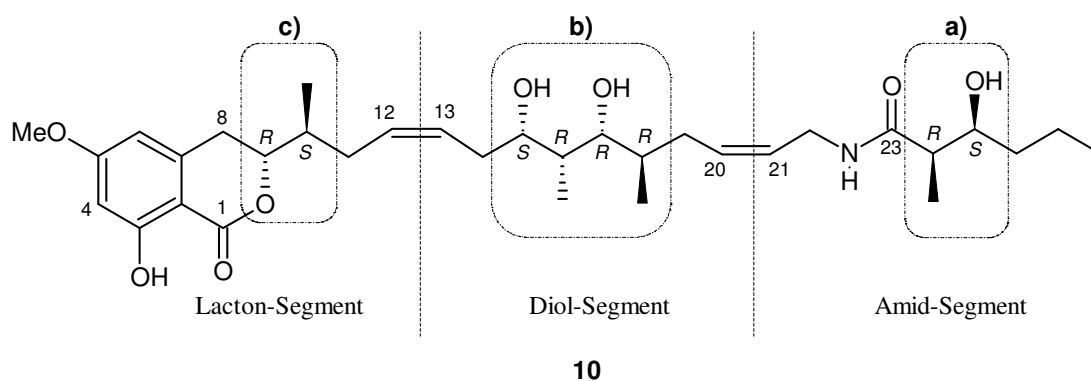


Abb. 106: Aufklärung der Stereochemie von Cruentaren B (**10**) in verschiedenen Segmenten

a) Amid-Segment: Durch saure Spaltung wurde die α -Methyl- β -hydroxyhexansäure (Fragment C-23 bis C-28) aus **9** freigesetzt, anschließend für die Gaschromatographie derivatisiert und mittels einer chiralen GC-Säule mit den synthetisch hergestellten vier Stereoisomeren dieses Fragments verglichen, woraus die 24*R*, 25*S*-Konfiguration folgte.

b) Diol-Segment: Ein Vergleich der ^{13}C -NMR-Verschiebungen des Diol-Segmentes mit einer NMR-Datensatz analoger Strukturen ermöglichte die Eingrenzung der möglichen Stereoisomeren von acht auf zwei Diastereomere (all-*syn* und *syn-syn-anti*). Ausgangspunkt für den Abbau war Cruentaren B - Bis(methylphenyl)acetal (**26**).

Abbau von **26** durch Cross-Metathese mit Ethylen ergab die drei erwarteten Fragmente mit terminalen Alkengruppen. Beide in Frage kommenden Diastereomere des Diol-Fragments wurden enantiomeren- und diastereomerenrein synthetisiert und ihre NMR-Spektren und Drehwerte mit denen des Abbau-Fragments verglichen. Daraus erfolgte die Zuordnung der 15*S*, 16*R*, 17*R*, 18*R* Konfiguration für Cruentaren A (**9**).

c) Lacton-Segment: Die absolute Konfiguration der C-9 Hydroxygruppe konnte ausgehend vom derivatisierten Lacton-Fragment des Metatheseabbaus mit MOSHER-Estern zu 9*R* ermittelt werden. Die vicinale Kopplung von H-9/H-10 konnte am methylierten Lacton-

Fragment **70** zu *trans* bestimmt werden, woraus sich die absolute Konfiguration $10S$ ableiten ließ.

Cross-Metathese-Abbau von Cruentaren A (**9**) mit Ethylen lieferte 21,22-seco-Cruentaren A (**78**), an dem über ^1H -Kopplung die Konfiguration der $\Delta^{12,13}$ -Doppelbindung für alle Cruentarene zu *cis* korrigiert werden konnte. Die $\Delta^{20,21}$ -Doppelbindung konnte aus NMR-Daten von **9** und ^{13}C -Verschiebungen der α -Kohlenstoffe im Vergleich mit berechneten Werten ebenfalls als *cis*-konfiguriert bestimmt werden.

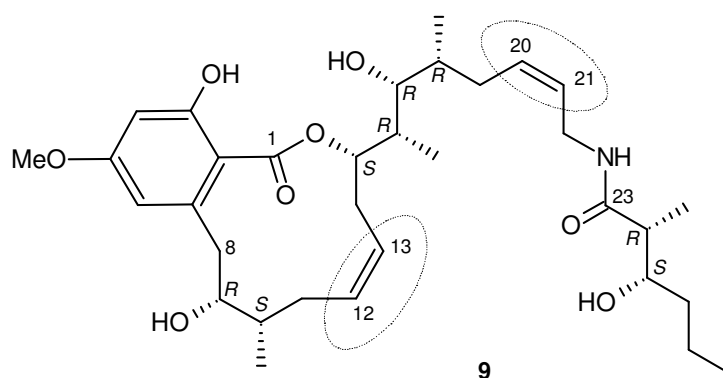


Abb. 107: Cruentaren A (**9**) mit *cis*-Doppelbindungen

Eine Röntgenstrukturanalyse von 21,22-seco-Cruentaren A (**78**) bestätigte die durch Abbau ermittelte absolute Konfiguration der sechs darin enthaltenen Stereozentren sowie die *cis*-Konfiguration der $\Delta^{12,13}$ -Doppelbindung.

Derivatisierung von Cruentaren A (**9**) zur Untersuchung der Struktur-Wirkungsbeziehung ergab, dass der Makrozyklus essentiell ist. Die Seitenkette kann ohne Verlust der biologischen Wirkung flexibilisiert, aber nicht entfernt werden.

Über Cross-Metathese von Apicularen A (**2**) mit Ethylen konnten verschiedene Derivate und Isomere isoliert und in ihrer biologischen Aktivität untersucht werden. Es zeigte sich, dass die Enamid-Seitenkette, aber auch die *trans*-Konfiguration der $\Delta^{17,18}$ -Doppelbindung von entscheidender Bedeutung sind.

11 Experimenteller Teil

11.1 Allgemeine Methoden, Geräte und verwendete Hilfsmittel

Chromatographische Methoden

GC: Die Gaschromatographie wurde an einem Shimadzu GC-17A mit einem FID-Detektor und Wasserstoff als Trägergas durchgeführt. Die Temperaturprofile sind bei den einzelnen GCs mit aufgeführt. Als Chromatographiesäule diente eine Heptakis(2,6-di-O-methyl-3-O-pentyl)- β -cyclodextrin-Säule (Machery-Nagel, 25 m, 0.4 mm). Die Geräteparameter sind im Folgenden aufgeführt:

Säulendruck: 50 kPa, Injection Port: 230 °C, Detector: 290 °C, Split: 1/50

DC: Reaktionsverläufe wurden dünnschichtchromatographisch mit Kieselgel 60 F254 Alufolien (0,2 mm Schichtdicke) der Firma Merck verfolgt. Die Substanzen wurden durch UV-Löschung bei 254 nm oder Behandeln mit einem Cer-Reagenz (25 g Molybdophosphorsäure, 10 g Cer(IV)-Sulfat, 80 mL konz. Schwefelsäure auf 1 L wässrige Lösung) und anschließendes Erhitzen (Heißluftpistole) sichtbar gemacht.

Präparative Dünnschichtchromatographie wurde auf Kieselgel 60 F254-beschichteten Fertigglasplatten der Firma Merck (20 x 20 cm) durchgeführt. Die Schichtdicken betrugen je nach Substanzmenge 0.25, 0.5 oder 1 mm.

HPLC: Bei der analytischen Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurde mit folgender Geräteausstattung gearbeitet:

Pumpe, Gradientenformer, Detektor : Agilent Series 1100

Säule (Fluß = 0.3 mL/min): Machery-Nagel, ET 125 /2 Nucleosil, 120-5 C₁₈

Für die präparative Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurden folgende Geräte verwendet:

Pumpe: Kronlab 2-400, UV-Detektor Techlab SPD 6A, Schreiber: Servogor 320,

Säule: SP 250/21 Nucleosil 100-7 C₁₈ (Machery-Nagel)

Die Trennbedingungen und Laufmittel (bei Gemischen: Volumenverhältnis), die zur Bestimmung der R_f -Werte sowie zur präparativen Trennung verwendet wurden, sind bei den jeweiligen Versuchen aufgeführt.

Spektroskopische Methoden

NMR: Die Kernresonanzspektren wurden an folgenden Geräten mit den angegebenen Meßfrequenzen aufgenommen:

	^1H -NMR	^{13}C -NMR
Bruker AM 300	300 MHz	75.5 MHz
Bruker AM 400	400 MHz	100.6 MHz
Bruker AM 600	600 MHz	150.9 MHz

Bei den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren erfolgt die Angabe der chemischen Verschiebung (δ) in ppm in Bezug auf das verwendete Lösungsmittel (Restprotonengehalt) als interner Standard. Für die Multiplizitäten (M) der Signale gelten die folgenden Abkürzungen:

s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett, br = breit

Die H, H-Kopplungskonstanten ($J_{\text{H,H}}$) werden, sofern die Signale aufgelöst und nicht durch andere Signale überlagert sind, in Hertz angegeben. Bei breiten Multipletts wird der ppm-Bereich angegeben.

Die Zuordnung der ^1H -NMR-Signale erfolgte durch Vergleich der Spektren untereinander und durch Auswertung der H,H-COSY- und der C,H-Korrelations-Spektren.

MS: Die Massenspektren (EI bzw. DCI-MS) wurden mit einem MAT-Finnigan-Spektrometer angefertigt. Bei DCI-MS-Spektren wurde als Reaktionsgas Ammoniak benutzt. Die Ionisierungsenergie betrug 70 eV (EI) bzw. 120 eV (DCI). Hochaufgelösten Spektren wurden im Peak-matching Verfahren mit einer Auflösung von 10000 gemessen.

HPLC-MS: Die gekoppelte Massenspektroskopie mit Hochdruckflüssigkeitschromatographie hatte folgende Geräteausstattung:

HPLC: Pumpe, Gradientenformer, Detektor (Photodiodenarray): Hewlett Packard Series 1050

Laufmittel: A: CH₃CN/H₂O = 95/5 mit 10 mmol Ammoniumacetat, B: H₂O mit 10 mmol Ammoniumacetat

Säule: ET 125/3 Nucleosil 100 C18, 5 µm (Machery-Nagel), Fluß: 0.3 mL/min

MS: PE Siex API 100-Spektrometer, Ionisation: EI (1 bis 3 eV)

IR: Die Infrarotspektren wurden mit einem Nicolet 20DXB FT-IR aufgenommen. Alle Proben wurden als KBr-Preßling gemessen. Die charakteristischen Banden werden in cm⁻¹ angegeben. Für die Signalintensitäten gelten folgende Abkürzungen:

vs = sehr stark s = stark m = mittel w = schwach

UV: Die Aufnahme der Ultraviolett-Spektren erfolgte in Lösung mit einem Shimadzu UV-2102 PC-Spektrometer. Zur Messung wurden die Substanzen in spektroskopiegeeigneten Lösungsmitteln gelöst und in Quarzküvetten der Schichtdicke 1 cm gefüllt. Die Wellenlängen (λ_{\max}) der Absorptionsbanden werden in nm, die Extinktionskoeffizienten (ϵ) logarithmisch angegeben. Auftretende Schultern werden mit der Abkürzung sh gekennzeichnet.

Drehwerte: Die Bestimmung der spezifischen Drehwerte α_D^{20} erfolgte mit einem Polarimeter der Firma Perkin-Elmer (Polarimeter 241). Das verwendete Lösungsmittel ist bei den einzelnen Werten aufgeführt.

Schmelzpunkte wurden mit einem Büchi 510 Schmelzpunktbestimmungsgerät gemessen und sind nicht korrigiert.

Trockene Lösungsmittel und Schutzgas

Lösungsmittel mit dem Index *abs.* wurden nach den folgenden Angaben getrocknet und kurz vor Gebrauch abdestilliert:

CH ₂ Cl ₂ :	Einige Stunden Refluxieren über CaCl ₂
Et ₂ O / THF:	Refluxieren über Natrium / Benzophenon
MeOH:	4 Stunden Refluxieren über 5 g Magnesiumspäne / Liter
EtOH:	2 Stunden Refluxieren über 7 g Natrium + 27.5 g Phtalsäurediethylester / Liter
NEt ₃ :	4 Stunden Refluxieren über KOH, Aufbewahrung unter Stickstoffatmosphäre

Der für Schutzgasatmosphäre verwendete Stickstoff wurde zur Trocknung durch einen mit KOH-Plätzchen gefüllten Trockenturm geleitet.

11.2 Beschreibung der Versuche

Versuch 1: Umwandlung von Cruentaren A (**9**) in Cruentaren B (**10**)

100 mg Cruentaren A (**9**) (16 μ mol) wurde in 1 mL Methanol gelöst und mit 800 μ L 1N Salzsäure versetzt. Nun wurde über Nacht bei 45 °C gerührt. Eine Dünnschichtchromatographie zeigte die vollständige Reaktion an. Es wurde mit Wasser verdünnt und mit 1N Natronlauge neutralisiert. Die Reaktionsmischung wurde bis zur Wasserphase eingengt und diese dann mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 99.4mg (99 %) gelbliches Öl **10**.

R_f : 0.40 (EE 100%)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von STEINMETZ^[22] dokumentierten Werten für Cruentaren B (**10**) überein.

Versuch 2: Darstellung von **15**, 4(R)-benzyl-3-[(2R,3S)-3-hydroxy-2-methylhexanoyl]-1,3-oxazolidin-2-one

Zu R-(-)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon (200 mg, 1.0 mmol, 1 eq.) in 3 mL abs. Dichlormethan wurde unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C Di-ⁿButylbortrifluormethansulfonat (1M-Lösung in Dichlormethan, 1.1 mL, 1.1 mmol, 1.1 eq.) und Triethylamin (153 μ L, 1.1 mmol, 1.1 eq.) zugegeben. Nach 10 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf -78 °C gekühlt. Nun wurde frisch destilliertes Butanal (97 μ L, 1.1 mol, 1.1 eq.) in 100 μ L Dichlormethan langsam zugetropft. Man ließ 30 Minuten bei -78 °C rühren und dann langsam auf -40 °C kommen. Anschließend wurde bei 0 °C noch eine Stunde gerührt und bei -10 °C die Reaktion durch Zugabe einer Phosphat-Puffer (pH 7)-Methanol-Lösung (1:1) gequencht. Nach 5 Minuten wurde die Reaktionsmischung mit 300 μ L Methanol und 150 μ L 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt und eine Stunde bei 0 °C gerührt.

Das Lösungs wurde am Rotationsverdampfer konzentriert und das Gemisch mit Wasser und Diethylether versetzt und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (PE/EE = 6/4) gereinigt. Man erhielt 209 mg (72 %) eines farblosen, zähen Öls.

R_f: 0.4 (PE / EE = 6 / 4)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 207 (4.2), 258 (2.6)

IR (KBr): 3501 (m), 2959 (m), 1781 (s), 1696 (s), 1455 (m),

1387 (s), 1210 (s), 1113 (m), 975 (m), 703 (m)

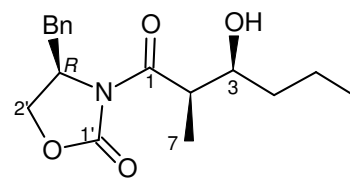
¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 0.93 (t, J =7.00 Hz, 3 H, H₆), 1.25 (d, J =7.18 Hz, 3 H, H₇), 1.30 - 1.42 (m, 2 H, H_{4b}, H_{5b}), 1.45 - 1.56 (m, 2 H, H_{4a}, H_{5a}), 2.72 - 2.88 (m, 1 H, H_{2'}b), 3.25 (dd, J =13.41, 2.83 Hz, 1 H, H_{2'}a), 3.76 (m, 1 H, H₂), 3.92 - 3.98 (m, 1 H, H₃), 4.16 - 4.26 (m, 2 H, H_{4'}), 4.70 (t, J =8.50 Hz, 1 H, H_{3'}), 7.19 (d, J =7.55 Hz, 2 H, H_{6'}, H_{7'}), 7.25 - 7.36 (m, 3 H, H_{8'}-H_{10'})

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 10.5 (C₇), 14.0 (C₆), 19.2 (C₅), 36.1 (C₄), 37.9 (C_{2'}), 42.2 (C₂), 55.2 (C_{3'}), 66.2 (C_{4'}), 71.3 (C₃), 127.5 / 129.0 / 129.4 (5C, C_{6'}-C_{10'}), 135.1 (C_{5'}), 153.1 (C_{1'}), 177.6 (C₁)

MS (EI): m/z (%): 305 (10) [M+H⁺]

C₁₇H₂₃N₁O₄ 305.4 g/mol

ber. 328.153, gef. 328.152 (HRMS, M+Na⁺)



Versuch 3: Darstellung von **15a**, 4(*S*)-benzyl-3-[(2*S*,3*R*)-3-hydroxy-2-methylhexanoyl]-1,3-oxazolidin-2-one

233 mg (1.0 mmol, 1 eq.) *S*-(+)-4-Benzyl-3-propionyl-2-oxazolidinon wurden in 3 mL absolutem Dichlormethan gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf 0 °C gekühlt. Unter Rühren wurden 1.1 ml (1.1 mmol, 1.1 eq.) einer 1-Molaren Lösung Di-*n*-Butylbortrifluormethansulfonat in Dichlormethan und anschließend Triethylamin (153 μ L, 1.1 eq.) zugetropft. Nach 10 Minuten wurde auf –78 °C gekühlt, frisch destillierter Butyraldehyd (97 μ L, 1.1 eq.) in Dichlormethan gelöst und langsam zugetropft. Nach 30 Minuten bei –78 °C ließ man innerhalb einer Stunde auf –40 °C kommen und rührte anschließend weitere 60 Minuten bei 0 °C.

Die Reaktion wurde bei –10 °C mit einer Mischung aus 1 mL Phosphat-Puffer (pH 7) und 1 mL Methanol abgebrochen. Nach fünfminütigem Rühren wurde eine Mischung aus 1 mL Methanol und 500 μ L 30 % igem Wasserstoffperoxid zugegeben und noch eine Stunde bei RT gerührt.

Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 4 mL Wasser und 4 mL Essigester versetzt. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Essigester

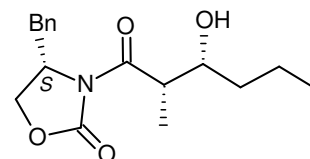
extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 5 %iger Natriumhydrogencarbonatlösung und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Die Reinigung erfolgte über eine Kieselgelsäule (Petrolether / Essigester = 6 / 4). Man erhielt 241 mg (79 %) eines hellgelben Öls.

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen des Enantiomers **15** 4(R)-benzyl-3-[(2R,3S)-3-hydroxy-2-methylhexanoyl]-1,3-oxazolidin-2-one überein.

MS (EI): m/z (%): 305 (10) [M+H⁺]

C₁₇H₂₃N₁O₄ 305.4 g/mol



Versuch 4: Darstellung von **11**, (2R,3S)-3-hydroxy-2-methylhexansäure

15 (50 mg, 173 µmol, 1 eq.) wurde in 2 mL einer THF-Wasser (3 / 1) Mischung gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit 98 µL einer 30 %igen Wasserstoffperoxidlösung (865 µmol, 5 eq.) versetzt. Anschließend wurden 15 mg Lithiumhydroxid (346 µmol, 2 eq.) in 100 µL Wasser zugegeben. Nach einer Stunde bei 0 °C und weiteren 15 Minuten bei RT wurde mit einer Lösung von 109 mg Natriumsulfit (865 µmol, 5 eq.) in 100 µL Wasser das überschüssige Wasserstoffperoxid reduziert und 15 min bei RT gerührt.

Das THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan viermal extrahiert, um das Auxiliar zurückzugewinnen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit 1 N Salzsäure angesäuert (pH 1) und fünfmal mit Diethylether extrahiert. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt und die Rückstände am Hochvakuum getrocknet.

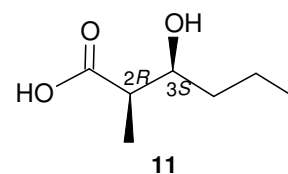
Man erhielt 24 mg **11** als farbloses Öl (96 % Ausbeute) und 27 mg des Evans-Auxiliars als farblosen Feststoff aus der Dichlormethanphase (63 %).

Die Säure wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 203 (3.0)

IR (KBr): 3400 (m), 2960 (s), 2937 (w), 1710 (s), 1460 (m), 1384 (w), 1212 (m), 969 (m)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.90 (t, J = 7.55, 3H, H₆), 1.18 (d, J = 7.18 Hz, 3H, H₇), 1.33-1.51 (m, 4H, H₄, H₅), 2.53 (dq, J = 7.18 Hz, 4.40 Hz, 1H, H₂), 3.89 (m, 1H, H₃)



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 10.4 (C7), 13.9 (C6), 19.2 (C5), 35.8 (C4), 44.2 (C2), 71.6 (C3), 180.9 (C1)

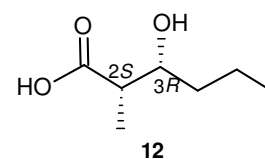
MS (DCI): m/z (%): 164 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3$ 146.2 g/mol

ber. 169.085, gef. 169.085 (HRMS, $\text{M}+\text{Na}^+$)

Versuch 5: Darstellung von **12**, (2*S*,3*R*)-3-Hydroxy-2-methylhexansäure

Analog zu Versuch 3, ausgehend von 64 mg **15a** erhielt man 25 mg der Säure **12** (82 %) als farbloses Öl und 35 mg des Evans-Auxiliars als farblosen Feststoff aus der Dichlormethanphase (95 %).



Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von **11** überein.

Versuch 6: Darstellung von **11a** und **12a**, 3-Hydroxy-2-methylhexansäuremethylester

11 bzw. **12** (24 mg, 1 eq. bzw. 10 mg) wurde in 3 mL Methanol gelöst, mit 1 mL konzentrierter Salzsäure versetzt und vier Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschließend wurden 2 mL Wasser zugegeben und, nachdem die Reaktionsmischung auf RT abgekühlt war, fünfmal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Ester 3 Sekunden am Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 27.9 mg **11a** (>100%, durch Restlösungsmittel)

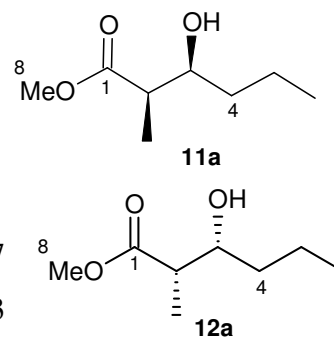
15.5 mg **12a** (>100%, durch Restlösungsmittel)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 (3.9), 279 (2.7)

IR (KBr): 3437 (br), 2957 (s), 2932 (s), 2873 (m), 1736 (s), 1459 (m), 1378 (w), 1199 (w), 1055 (w), 1052 (w)

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ = 0.92 (t, J =7.18 Hz, 3 H, H6), 1.17 (d, J =7.55 Hz, 3 H, H7), 1.25 - 1.40 (m, 2 H, H4b, H5b), 1.40 - 1.57 (m, 2 H, H4a, H5a), 2.53 (dq, J = 7.20, 3.40 Hz, 1 H, H2), 3.70 (s, 3 H, H8), 3.82 - 3.96 (m, 1 H, H3)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 10.7 (C7), 14.0 (C6), 19.2 (C5), 36.0 (C4), 44.3 (C2), 51.8 (C8), 71.6 (C3), 176.6 (C1)



$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$ 160.2 g/mol

MS (DCI): m/z (%): 178 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$

Drehwerte: **11a:** $\alpha_D^{20} = -16^\circ$ (c = 1.0, MeOH)

12a: $\alpha_D^{20} = +16^\circ$ (c = 1.0, MeOH)

Versuch 7: Synthese von **16** (4*S*)-3-(2-bromopropionyl)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (4*S*)-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-on (129 mg, 1 mmol, 1 eq.) wurde in 4 mL THF (abs.) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf -75°C gekühlt. Nun wurde unter Rühren eine 15 %ige Lösung von n-Butyllithium in Hexan (666 μL , 1.1 mmol, 1.1 eq.) und anschließend 115 μL 2-Bromopropionylbromid (1.1 mmol, 1.1 eq.) zugegeben. Nach 5 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C gebracht und eine weitere Stunde gerührt.

Die Lösung wurde mit 5 mL Essigester verdünnt und nacheinander mit 5 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und 5 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und man erhielt 250 mg farblosen Feststoff (95 %). Amid **16** wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet. Im NMR tritt Signalverdopplung von H-3 aufgrund der Diastereomere auf.

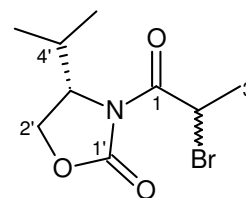
^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 0.77 - 1.05$ (m, 6 H, H5', H6'), 1.72 - 1.90 (2 d, 3 H, H3), 2.39 (td, $J=7.0, 2.3$ Hz, 1 H, H4'), 4.18 - 4.38 (m, 2 H, H2'), 4.37 - 4.57 (m, 1 H, H3'), 5.74 (q, $J=6.97$, 1 H, H2)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 14.8 / 17.8 / 18.0$ (C5', C6'), 20.2 /

21.0 (C3), 27.9 / 28.7 (C4'), 38.5 / 38.9 (C2), 58.3 / 59.3 (C3'), 63.6 / 63.8 (C2'), 153.0 / 153.3 (C1'), 169.7 (C1)

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_1\text{Br}_1$ 264.12 g/mol

MS (EI): m/z (%) = 265.1 (40, $[\text{M}+\text{H}^+]$)



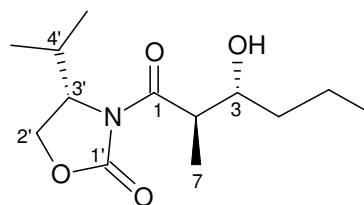
Versuch 8: Synthese von **17**, (4*S*)-3-[(2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-methylhexanoyl]-4-isopropyl-1,3-oxazolidin-2-one

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 116 mg Chromdichlorid (0.95 mmol, 2.5 eq.) und 5 mg Lithiumiodid (0.03 mmol, 0.1 eq.) mit 1 mL absolutem THF versetzt, wobei eine hellgrüne Suspension entstand. Nach Zugabe von 37 μL frisch destilliertem Butyraldehyd (0.42 mmol, 1.1 eq.) bei RT wurde die Lösung grün und klar. **16** (100 mg, 0.38 mmol, 1 eq.) wurde in

400 μ L THF (abs.) gelöst und auf einmal hinzugegeben; es erfolgte ein sofortiger Farbumschlag nach braunrot.

Nach einer weiteren Stunde bei RT wurde die Reaktion mit 1 mL gesättigter Natriumchloridlösung abgebrochen und weitere 15 Minuten kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Reinigung über eine Kieselgelsäule (PE / Et₂O = 6/4) wurden 40.6 mg (41 %) eines gelblichen Öls erhalten. Im NMR waren Signalverdopplungen zu erkennen, was Diastereomerenbildung anzeigte.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.80-0.95 (m, 9H, H6, H5', H6'), 1.19-1.30 (2d, 3 H, H7), 1.42-1.58 (m, 4H, H4, H5), 2.41 (m, 1H, H4'), 2.93 (m, 1H, H2), 3.90 (m, 1H, H3), 4.10-4.25 (m, 2H, H2'), 4.45 (m, 1H, H3')



C₁₇H₂₃O₄N₁ 305.37 g/mol

MS (EI): m/z (%): 305 (15, [M⁺]), 244 (76) 178 (100)

HRMS: ber: 328.153 , gef. 328.153 [M+Na⁺]

Versuch 9: Synthese von **19**, (4R)-4-benzyl-3-(2-bromopropionyl)-1,3-oxazolidin-2-on

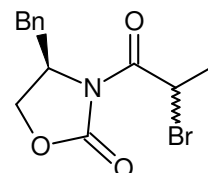
(4R)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (177 mg, 1 mmol, 1 eq.) wurde in 4 mL THF (abs.) gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf -75 °C gekühlt. Nun wurde unter Rühren eine 15 %ige Lösung von n-Butyllithium in Hexan (666 μ L, 1.1 mmol, 1.1 eq.) und anschließend 115 μ L 2-Bromopropionylbromid (1.1 mmol, 1.1 eq.) zugegeben. Nach 5 Minuten wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C gebracht und eine weitere Stunde gerührt.

Die Lösung wurde mit 5 mL Essigester verdünnt und nacheinander mit 5 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und 5 mL gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, und man erhielt 206 mg farblosen Feststoff **19** (66 %). Das Produkt wurde ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

R_f : 0.36 und 0.23 (Diastereomere)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 208 (4.0)

IR (KBr): 3390 (w), 3027 (w), 2920 (w), 1783 (s), 1704 (s), 1372 (s),



1201(s), 1121 (m), 743 (m), 702 (m), 632 (m)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.86 (d, J =6.78 Hz, 3 H, H3), 2.79 (dd, J =13.5, 9.5 Hz, 1 H, H2'b), 3.31 (dd, J =13.5, 3.3 Hz, 1 H, H2'a), 4.21 (m, 2 H, H4'), 4.72 (m, 1 H, H3'), 5.72 (q, J =6.78 Hz, 1 H, H2), 7.31 (m, 5 H, H6'-10')

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 20.5 (C3), 37.1 (C2'), 38.5 (C2), 55.2 (C3'), 66.3 (C4'), 127.5 / 129.1 / 19.5 (5C, C6'-C10'), 134.9 (C5'), 152.5 (C1'), 169.7 (C1)

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_1\text{Br}_1$ 312.3 g/mol

MS (EI): m/z (%):313 (100, $[\text{M}^+]$), 311 (100, $[\text{M}^+]$)

Versuch 10: Synthese von **20**, (4*R*)-benzyl-3-(3-hydroxy)-2-methylhexanoyl)-1,3-oxazolidin-2-on

Unter Stickstoffatmosphäre wurden 108 mg Chromdichlorid (0.87 mmol, 2.7 eq.) und 5 mg Lithiumiodid (0.03 mmol, 0.1 eq.) mit 1 mL absolutem THF versetzt, wobei eine hellgrüne Suspension entstand. Nach Zugabe von 31 μL frisch destilliertem Butyraldehyd (0.36 mmol, 1.1 eq.) bei RT wurde die Lösung grün und klar. **19** (100 mg, 0.32 mmol, 1 eq.) wurde in 500 μL THF (abs.) gelöst und auf einmal hinzugegeben; es erfolgte ein sofortiger Farbumschlag zu dunkelrot. Nach einer weiteren Stunde bei RT wurde die Reaktion mit 1 mL gesättigter Natriumchloridlösung abgebrochen und weitere 15 Minuten kräftig gerührt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Reinigung über eine Kieselgelsäule (PE / Et_2O = 6 / 4) wurden 95 mg (97 %) eines gelblichen Öls erhalten.

R_f : 0.62 (PE / Et_2O = 6 / 4)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 207 (4.3), 252 (2.7)

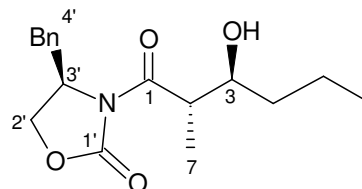
IR (KBr): 2980 (m), 2940 (m), 1781 (s), 1390 (s), 1213 (s), 1079 (m), 1008 (m), 704 (m)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.22 (m, 6H, H6, H7), 1.37-1.63 (m, 4H, H4, H5), 2.73 (m, 1H, H4'b), 2.95 (m, 1H, H2), 3.30 (m, 1H, H4'a), 3.64-3.91 (m, 1H, H3), 4.02-4.21 (m, 2H, H2'), 7.25 (m, 5H, H6'-H10')

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_1$ 305.4 g/mol

MS (EI): m/z (%):305 (15, $[\text{M}^+]$), 244 (76) 178 (100)

HRMS: ber: 328.153 , gef. 328.153 $[\text{M}+\text{Na}^+]$



Versuch 11: Darstellung von **13**, (2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-methylhexansäure und **14**, (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-methylhexansäure

20 (Diastereomerengemisch mit **21**) (30 mg, 173 μmol , 1 eq.) wurde in 2 mL einer THF-Wasser (3/1) Mischung gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit 55 μL einer 30 %igen Wasserstoffperoxidlösung (490 μmol , 5 eq.) versetzt. Anschließend wurden 8 mg Lithiumhydroxid (196 μmol , 2 eq.) in 150 μL Wasser zugegeben. Nach einer Stunde bei 0 °C und weiteren 15 Minuten bei RT wurde mit einer Lösung von 109 mg Natriumsulfit (865 μmol , 5 eq.) in 100 μL Wasser die Reaktion abgebrochen und 15 min bei RT gerührt.

Das THF wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan viermal extrahiert, um das Auxiliar zurückzugewinnen. Die wässrige Phase wurde anschließend mit 1N Salzsäure angesäuert (pH 1) und fünfmal mit Diethylether extrahiert.

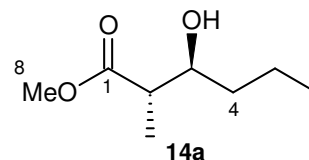
Man erhielt als Produkt 15 mg farbloses Öl (73 %) (Gemisch der Säuren **14** mit **12**) und 13 mg farblosen Feststoff (Auxiliar) aus der Dichlormethanphase (63 %).

Analog wurde mit 20 mg **17** (Diastereomerengemisch mit **18**) verfahren. Man erhielt 7 mg farbloses Öl (62 %) (Gemisch der Säuren **13** mit **11**).

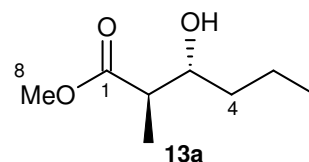
Die Produktgemische wurden ohne weitere Reinigung oder Trennung weiterverwendet.

Versuch 12: Darstellung von **13a** (2*R*,3*R*)-3-hydroxy-2-methylhexansäuremethylester und **14a** (2*S*,3*S*)-3-hydroxy-2-methylhexansäuremethylester

14 (Gemisch mit **12**) (7.5 mg, 51 μmol) wurden in 1.5 mL abs. Methanol gelöst, mit 300 μL konzentrierter Salzsäure versetzt und 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde mit 1.5 mL Wasser gequenchet. Die Reaktionslösung wurde fünfmal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Trocknung am Hochvakuum wurde maximal 5 Sekunden durchgeführt. Man erhielt 7.6 mg gelbliches Öl **14a** (Gemisch mit **12a**) (>100% durch Restlösungsmittel).



Analog wurde mit 6.6 mg **13** (Gemisch mit **11**) verfahren. Man erhielt 8.3 mg gelbliches Öl **13a** (Gemisch mit **11a**), (>100% durch Restlösungsmittel).



UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 203 (3.8)

IR (KBr): 3455 (br, 2957 (s), 2928 (s), 2873 (m), 1738 (s), 1460 (m), 1377 (w), 1198 (m), 1122 (w)

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3$ 160.2 g/mol

MS (DCI): m/z (%): 178 (24, $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$), 147 (100)

Versuch 13: Berechnung der ^{13}C -NMR-Verschiebungen δ [ppm] für die Stereoisomere **22a-h** und Abweichungen $\Delta\delta$ [ppm] zu den korrigierten Werten für **10***:
 $\Delta\delta = ^{13}\text{C}_{22\text{a-h}} - ^{13}\text{C}_{10^*}$

C-Nr. 22 / 10	4 / 14	5 / 15	6 / 16	7 / 17	8 / 18	9 / 19	11 / 31	12 / 32	Σ [$\Delta\delta$]
δ 10*	30.4	77.0	37.0	79.7	38.7	20.8	4.3	15.4	-
22a δ	33.01	73.55	39.03	77.63	37.01	26.62	11.87	12.79	
$\Delta\delta$	2.61	-3.45	2.03	-2.07	-0.69	5.82	7.57	-2.61	26.85
22b δ	35.08	77.0	37.88	81.53	37.63	25.32	4.69	15.12	
$\Delta\delta$	4.68	0.0	0.88	1.83	-1.07	4.52	0.39	-0.28	13.65
22c δ	33.85	72.28	37.81	80.36	37.48	23.95	11.63	15.78	
$\Delta\delta$	3.45	-4.72	0.81	0.66	-1.22	3.15	7.30	0.38	21.69
22d δ	35.08	77.42	37.80	81.41	37.72	25.20	4.17	14.87	
$\Delta\delta$	4.68	0.42	0.80	1.71	-0.98	4.40	-0.13	-0.53	13.65
22e δ	34.18	76.68 -	40.88	79.30	36.82	27.03	12.97	11.56	
$\Delta\delta$	3.78	0.32	3.88	-0.40	-1.88	6.23	8.67	-3.84	29.00
22f δ	35.07	76.48	38.22	75.28	37.35	25.21	10.82	15.32	
$\Delta\delta$	4.67	-0.52	1.22	-4.22	-1.35	4.41	6.52	-0.08	22.99
22g δ	34.25	76.54	40.79	82.03	37.01	21.18	13.36	16.68	
$\Delta\delta$	3.85	-0.46	3.79	2.33	-1.69	0.38	9.06	1.28	22.84
22h δ	35.16	76.60	38.14	74.87	37.60	25.35	10.48	14.83	
$\Delta\delta$	4.76	-0.40	1.14	-5.03	-1.1	4.55	6.18	-0.57	23.73

* : korrigiert durch Inkremente, die aus Vergleich der ^{13}C -Berechnungen von **10** und **22** resultierten (s. Tabelle 1 , Kapitel 4.1)

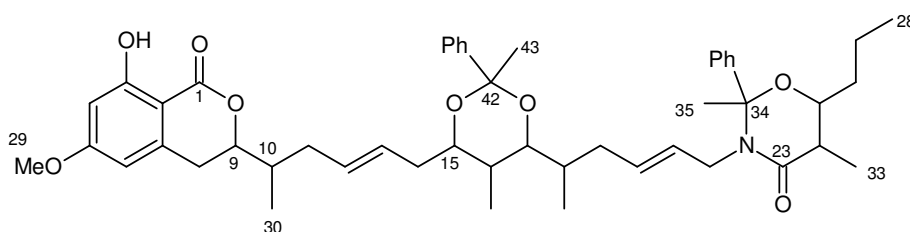
Versuch 14: Darstellung von Cruentaren B-Bis(methylphenyl)-acetal (**26**) und Cruentaren B-mono(methylphenyl)-acetal (**25**)

Cruentaren B (**10**) (30 mg, 51 μ mol, 1 eq.) wurde in 1 mL abs. Dichlormethan gelöst. Unter Stickstoffatmosphäre wurde (1,1-Dimethoxy-ethyl)-benzol (83 mg, 500 μ mol, 10 eq.) und Pyridinium-p-toluolsulfonat (PPTS) (17 mg, 71 μ mol, 1.4 eq.) zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt.

Die Reaktion wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gequenchet und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie (Kieselgel, Diethylether) gereinigt. Man erhielt zwei Produkte, 5.6 mg Monoacetal **25** und 8.7 mg Diacetal **26**.

26 : Cruentaren B-Bis(methylphenyl)-acetal



R_f: 0.75 (Et₂O)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 (4.5), 266 (4.2), 301 (3.8)

IR (KBr): 2962 (s), 2874 (m), 1665 (s), 1583 (m), 1488 (m), 1377 (m), 1249 (s), 1156 (m), 765 (m), 698 (m)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ = 0.73 (d, J =6.76 Hz, 3 H, H32), 0.78 (d, J =7.03 Hz, 3 H, H31), 0.91 (t, J =7.17 Hz, 3 H, H28), 1.02 (d, J =6.76 Hz, 3 H, H30), 1.25 - 1.33 (m, 2 H, H27), 1.36 (d, J =7.30 Hz, 3 H, H33), 1.43 - 1.48 (m, 1 H, H26b), 1.48 - 1.55 (m, 2 H, H16, H26a), 1.56 (s, 3 H, H43), 1.62 - 1.72 (m, 1 H, H18), 1.80 (ddd, J =14.00, 8.25, 8.05 Hz, 1 H, H19b), 1.92 (s, 3 H, H35), 1.99 - 2.05 (m, 1 H, H10), 2.12 - 2.23 (m, 2 H, H11b, H14b), 2.28 - 2.39 (m, 3 H, H11a, 14a, 19a), 2.50 (dq, J = 7.30, 2.71 Hz, 1 H, H24), 2.74 (dd, J =16.23, 2.98 Hz, 1 H, H8b), 2.91 (dd, J =16.10, 12.31 Hz, 1 H, H8a), 3.17 (dd, J =15.15, 5.68 Hz, 1 H, H22b), 3.56 (dd, J =9.87, 2.03 Hz, 1 H, H17), 3.81 (s, 3 H, H29), 3.96 - 4.04 (m, 2 H, H15, H22a), 4.19 (ddd, J =8.25, 4.87, 2.84 Hz, 1 H, H25), 4.35 (ddd, J =12.38, 6.29, 2.98 Hz, 1 H, H9), 5.32 - 5.58 (m, 4H, H12, H13, H20, H21), 6.23 (m, 1 H, H6), 6.35 (d, J =2.16 Hz, 1 H,

H4), 7.22 - 7.37 (m, 6 H, H39-H41, H47-H49), 7.41 - 7.52 (m, 4 H, H37, H38, H45, H46), 11.21 (s, 1 H, 3-OH)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 4.8 (C31), 12.0 (C33), 13.9 (C28), 14.0 (C32), 14.9 (C30), 19.0 (C27), 21.1 / 21.7 (C43, C35), 30.0 (C8), 30.4 (C11/C14), 30.5 (C19), 31.1 (C11/C14), 32.6 (C16), 33.4 (C26), 34.5 (C18), 37.3 (C10), 41.2 (C24), 41.7 (C22), 55.6 (C29), 71.1 (C25), 73.8 (C15), 77.2 (C17), 82.3 (C9), 91.4 / 98.9 (C34, C42), 99.5 (C4), 101.9 (C2), 106.3 (C6), 124.6 / 126.5 (4C, C37, C38, C45, C46), 127.5 / 127.6 / 127.7 / 128.6 / 128.9 (6C, C39-C41, C47-C49), 127.9 (3C, C13, C20, C21), 129.5 (C12), 141.2 (C7), 142.3 / 145.9 (C36, C44), 164.6 (C3), 165.8 (C5), 170.0 (C1), 172.2 (C23)

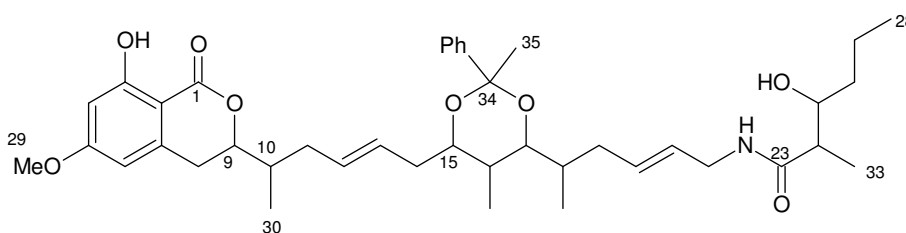
$\text{C}_{49}\text{H}_{63}\text{N}_1\text{O}_8$ 793 g/mol

MS (DCI): m/z (%): 811 (100, $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$)

HRMS: ber: 794.4614 gef. 794.4631 $[\text{M}+\text{H}^+]$

$\alpha_D^{20} = -0.2^\circ$ (c = 0.5, MeOH)

25 : Cruentaren B-mono(methylphenyl)-acetal



R_f : 0.58 (Et_2O)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 (4.5), 266 (4.2), 301 (3.8)

IR (KBr): 2961 (s), 2874 (m), 1666 (s), 1583 (m), 1495 (m), 1377 (m), 1249 (s), 1157 (m), 765 (m), 698 (m)

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.83 (d, $J=6.61$ Hz, 6 H, H31, H32), 0.92 (t, $J=7.12$ Hz, 3 H, H28), 1.04 (d, $J=7.12$ Hz, 3 H, H30), 1.11 (d, $J=7.12$ Hz, 3 H, H33), 1.23 - 1.52 (m, 4 H, H26, H27), 1.55 (s, 3H, H35), 1.60 (m, 1 H, H16), 1.68 - 1.83 (m, 1 H, H18), 2.03 (ddd, $J=13.86, 8.39, 8.27$ Hz, 1 H, H10), 2.10 - 2.25 (m, 3 H, H11b, H14b, H19b), 2.28 - 2.45 (m, 3 H, H11a, H14a, H19a), 2.47 - 2.59 (m, 1 H, H24), 2.71 - 2.84 (m, 1 H, H8b), 2.83 - 2.98 (m, 1 H, H8a), 3.67 (dd, $J=9.92, 1.78$ Hz, 1 H, H17), 3.81 (s, 3 H, H29), 3.84 - 4.00 (m, 3 H, H15, H22), 4.01 - 4.09 (m, 1 H, H25), 4.36 (ddd, $J=12.21, 6.10, 3.05$ Hz, 1 H, H9), 5.40 - 5.70 (m, 4 H, H12, H13, H20, H21), 5.74 (t (br), 1 H, 22-NH), 6.24 (d, $J=2.54$ Hz, 1 H, H6), 6.36 (d,

$J=2.03$ Hz, 1 H, H4), 7.26 - 7.37 (m, 3 H. H39-H41), 7.56 (d, $J=8.65$ Hz, 2 H, H37, H38), 11.21 (s, 1 H, 3-OH)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 4.8 (C31), 11.0 (C33), 14.0 (C28), 14.2 (C32), 15.0 (C30), 19.2 (C27), 21.2 (C35), 29.9 (C8), 30.1 (C11), 30.9 (C9), 31.1 (C14), 32.7 (C16), 34.8 (C18), 35.8 (C26), 36.5 (C22), 37.3 (C10), 44.6 (C24), 55.6 (C29), 71.7 (C25), 73.8 (C15), 77.2 (C17), 82.2 (C9), 99.0 (C34), 99.5 (C4), 101.9 (C2), 106.4 (C6), 124.6 (2C, C37,C38), 125.5 / 127.6 / 127.61 / 128.0 / 128.6 / 132.4 (7C, C12, C13, C20, C21, C39-C41), 141.2 (C7), 145.9 (C36), 164.6 (C3), 165.8 (C5), 170.0 (C1), 176.4 (C23)

$\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_1\text{O}_8$ 691.9 g/mol

MS (EI): m/z (%): 691 (16, $[\text{M}^+]$), 676 (70), 554 (55), 409 (50), 256 (83)

HRMS: ber: 691.4084 gef. 691.4079

Versuch 15: Versuche zur Dihydroxylierung und Spaltung von **26** mit $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$ mit anschließender NaBH_4 -Reduktion im analytischen Maßstab

- a) Zu 4 mg **26** (5 μmol , 1 eq.) in 140 μL Aceton und 15 μL Wasser wurden 4.7 mg (40 μmol , 8 eq.) festes N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 40 μL einer OsO_4 -Lösung (2.5 %ig in *t*-Butanol, 2 μmol , 0.4 eq.) gegeben. Es wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser und NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung und Entfernen des Lösungsmittels blieben 3.2 mg dunkler Rückstand.
- b) Der Rückstand aus a) wurde in 100 μL THF aufgenommen und mit einer Lösung von 10 mg (9 eq.) NaIO_4 in Wasser 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, der Rückstand in Essigester aufgenommen und die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde noch zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen ergaben nach Trocknung und Abzug des Lösungsmittels 3.5 mg dunklen Rückstand.
- c) Dieser Rückstand wurde in 300 μL Dichlormethan (abs.) und 600 μL Methanol (abs.) aufgenommen, auf 0 °C gekühlt und mit Natriumborhydrid versetzt. Nach zweistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 0.5 mL 1N HCl zugetropft, die Lösung eingeeengt, in Methanol aufgenommen und zwischen EE und 1M Phosphatpuffer verteilt. Die Pufferphase wurde noch zweimal mit EE extrahiert, die organischen Phasen mit

Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen und mittels HPLC-MS untersucht:

HPLC-MS: 0% B → 20 min → 100% B

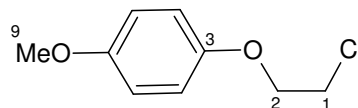
$R_t = 12.6$ min ($m/z = 265$ [M^-] ($266-1(H^+)$)), $R_t = 14.3$ ($m/z = 329$ [M^-] ($(308)+23(Na^+)-2H^+$), und $m/z = 314$ [M^+] ($(291) + 23(Na^+)$))

Versuch 16: Darstellung von **33**, 1-(2-Chloro)-4-methoxy-benzol

0.97 g 2-Chlorethanol (12 mmol, 1 eq.), 4-Hydroxyanisol (1.48 g, 12 mmol, 1 eq.) und Triphenylphosphin (3.14 g, 12 mmol, 1 eq.) wurden in 20 mL Dichlormethan gelöst. Bei 0°C wurde langsam Diethylazodicarbonsäureester DEAD (1.9 mL, 12 mmol, 1 eq.) zugegeben. Nach 30 Minuten ließ man auf Raumtemperatur kommen und weitere 72 Stunden rühren. Die Lösung wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand mit PE/Et₂O (10/1) sechsmal gewaschen. Nach Filtration über Kieselgel wurde eine Kieselgel-Säulenchromatographie angeschlossen (PE/Et₂O = 11/1). Man erhielt 1.61 g farblosen Feststoff **33** (74 %).

R_f : 0.67 (PE / Et₂O = 6/4)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 3.73$ (m, 5H, H1, H1, H9), 3.4.16 (t, 2H, H2), 6.80 (m, 4H, H4-7),



C₉H₁₁ClO₂ 186.7 g/mol

LC-MS (EI): m/z (%): 187.9 ([$M+H^+$])

Schmp.: 42 °C [Lit.: 43°-50°]

Versuch 17: Darstellung von **31**, 1-(2-Iodo)-4-methoxy-benzol

Zu einer Lösung von 3.23 g Natriumiodid (2.5 eq.) in 30 mL Aceton (abs.) wurde **33** (1.60 g, 8.6 mmol, 1 eq.) in 15 mL Aceton (abs.) zugegeben. Man ließ 5 Tage unter Reflux und Feuchtigkeitsausschluß (Trockenrohr) reagieren. Es bildete sich ein farbloser Niederschlag in gelber Lösung. Das Reaktionsgemisch wurde über Kieselgel filtriert und die organische Phase eingengt, zwischen Diethylether und Wasser verteilt und die organische Phase mit Natriumthiosulfatlösung gewaschen. Nach Trocknung und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand mittels einer Kugelrohrdestille im Hochvakuum destilliert, woraus 1.98 g eines farblosen Feststoffs (83 %) erhalten wurden.

R_f: 0.70 (PE / Et₂O = 6 / 4)

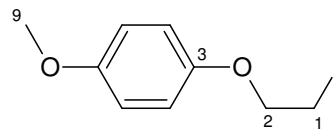
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 3.38 (t, 2H, H1), 3.75 (s, 3H, H9), 4.20 (t, 2H, H2), 6.82 (m, 4H, H4-H7)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 1.5 (C1), 55.8 (C9), 69.7 (C2), 114.8 (2C, C4,C5), 116.2 (2C, C6,C7), 152.1 (C3), 154.4 (C8)

C₉H₁₁I₁O₂ 278.1 g/mol

LC-MS (EI): m/z (%): 279.2 ([M+H⁺])

Schmp.: 29° [Lit: 30°]



Versuch 18: Darstellung von **34**, (1-Ethyl-propyliden)-(2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-amin

Eine Lösung von destilliertem und über Molsieb 4A getrocknetem 3-Pentanon (352 µL, 3.32 µmmol, 1.1 eq.) und SAMP (393 mg, 3.02 mmol, 1 eq.) in 1 mL abs. Dichlormethan wurde mit aktiviertem, gepulvertem Molsieb versetzt und unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß (+Trockenrohr) bei 50 °C über Nacht gerührt.

Das Molsieb wurde abzentrifugiert und dreimal mit abs. Dichlormethan gewaschen. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt. Nach kurzer Trocknung am Hochvakuum erhielt man 463 mg (77 %) gelbes Öl **34**.

R_f: 0.22 (PE / Et₂O = 1/1)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 204 (3.9), 265 (3.3)

IR (KBr): 3429 (m), 2930 (m), 1671 (w), 1449 (w), 1191 (w)

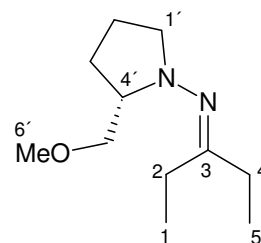
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.05 (m, 6H, H1, H5), 1.62 (m, 1H, H3'b), 1.81 (m, 1H, H2'), 1.95 (m, 1H, H3'a), 2.21 (m, 1H, H2/H4), 2.40 (m, 2H, H1'b, H2/H4), 3.02 (m, 1H, H1'a), 3.12 (m, 1H, H4'), 3.20 (m, H5'b), 3.31 (s, 3H, H6'), 3.39 (m, 1H, H5'a)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 11.0 (C1/C5), 11.8 (C1/C5); 22.0 (C2'), 23.5 (C2/C4), 26.6 (C3'), 28.7 (C2/C4), 55.1 (C1'), 59.1 (C6'), 66.1 (C4'), 75.5 (C5'), 173.5 (C3)

C₁₁H₂₂N₂O₁ 198.3 g/mol

LC-MS (EI): m/z (%): 199.1 [M+H⁺]

α_D²⁰ = + 133 ° (c = 0.6, MeOH)



Versuch 19: Darstellung von **35**, [1-Ethyl-4-(4-methoxyphenoxy)-2-methyl-butyliden]-2-(methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-amin

116 μL (832 μmol , 1.1 eq.) Diisopropylamin wurden unter Stickstoffatmosphäre bei 0 °C in 1 mL abs. Et_2O vorgelegt und 542 μL n-Butyllithiumlösung (15%ig in Hexan, 832 μmol , 1.1 eq.) langsam zugetropft. Nach 15 Minuten wurden 150 mg (756 μmol , 1 eq.) Hydrazon **34** gelöst in Et_2O langsam zugetropft, wobei ein gelblicher Niederschlag auftrat. Das Reaktionsgemisch wurde noch 4 Stunden bei 0 °C gerührt und anschließend auf -90 °C gekühlt. Nun wurde Iodid **31** (231 mg, 832 μmol , 1.1 eq.) gelöst in Et_2O zugegeben. Nach 1.5 Stunden bei -90 °C ließ man das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Die Suspension wurde in 8 mL Wasser gegeben und dreimal mit Et_2O extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurden 293 mg Rohprodukt erhalten.

Die Reinigung mittels präparativer MPLC (Laufmittel MeOH / H_2O = 77 / 23) ergab 86.9 mg des alkylierten Hydrazons **35** (33 %); 37.9 mg Iodid **31** konnten wiedergewonnen werden.

R_f : 0.34 (PE / Et_2O = 1/1)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 (4.2), 225 (4.2), 291 (3.8)

IR (KBr): 3438 (w), 2927 (m), 1713 (w), 1509 (s), 1461 (w), 1384 (w), 1232 (s), 1040 (w), 825 (w)

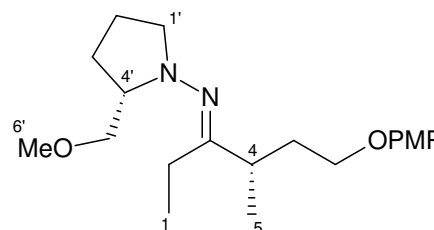
^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.08-1.19 (m, 6H, H1, H5), 1.46-1.87 (m, 1H, H3'b), 1.74-1.87 (m, 2H, H2', H6b), 1.90-2.06 (m, 1H, H3'a), 2.07-2.27 (m, 2H, H2b, H6a), 2.35-2.58 (m, 2H, H2a, H1'b), 2.60-2.73 (m, 1H, H4), 2.89-3.08 (m, 1H, H1'a), 3.11-3.23 (m, 2H, H4', H5'b), 3.28 (s, 3H, H6'), 3.33-3.41 (m, 1H, H5'a), 3.75 (s, 3H, H14), 3.77-3.87 (m, 1H, H7b), 3.87-3.99 (m, 1H, H7a), 6.69-6.91 (m, 4H, H9-H12)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 11.0 (C1), 19.9 (C5), 22.1 (C2'), 23.9 (C2), 26.8 (C3'), 33.7 (C6), 36.0 (C4), 55.8 (2C, C1', C14), 59.1 (C6'), 66.1 (C4'), 66.9 (C7), 75.8 (C5'), 115.4 / 115.5 (4C, C9-C12), 153.4 (C13), 153.8 (C8), 174.5 (C3)

$\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$ 348.5 g/mol

MS (EI, HPLC-MS): m/z (%): 349.1 (10, $[\text{M}+\text{H}^+]$)

$\alpha_D^{20} = +34.6^\circ$ (0.5, MeOH)



Versuch 20: Darstellung von **36**, 6-(4-Methoxy-phenoxy)-4-methyl-hexan-3-on

In eine Lösung von 152 mg (308 μmol , 1.25 eq.) Magnesiummonoperoxyphthalat (MMPP) in 1.5 mL Methanol und 1.5 mL pH 7-Puffer wurde bei -15°C eine Lösung von Hydrazon **35** (86 mg, 247 μmol , 1 eq.) langsam zugetropft. Nach 20 Minuten wurde die Reaktionslösung in Diethylether gegeben und die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels erhielt man 70.2 mg Rohprodukt. Dieses wurde säulenchromatographisch über Kieselgel (PE/Et₂O = 1/1) gereinigt. Es resultierten 48.2 mg gelbliches Öl **36** (83 %).

R_f: 0.63 (PE / Et₂O = 1/1)

IR (KBr): 2935 (m), 1712 (m), 1509 (s), 1232 (s), 1039 (w)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.04 (t, J = 7.12 Hz, 3 H, H1), 1.13 (d, J = 6.61 Hz, 3H, H5), 1.75, (ddd, J = 14.11,

12.33, 5.59, 1H, H6b), 2.04-2.26 (m, J = 14.37, 7.83, 7.25,

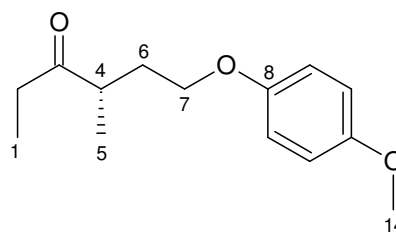
5.59, 1H, H6a), 2.35-2.60 (m, 2H, 2), 2.84 (m, 1H, H4), 3.75 (s, 3H, H14), 3.81-3.96 (m, 2H, H7), 6.69-6.87 (m, 4H, H9-12)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 7.8 (C1), 16.9 (C5), 32.5 (C6), 34.5 (C2), 42.7 (C4), 55.8 (C14), 66.3 (C7), 114.7 / 115.5 (C9, C10, C11, C12), 153.1 / 153.9 (C8, C13), 214.7 (C3)

C₁₄H₂₀O₃ 236.3 g/mol

MS (EI): m/z (%): 236.1 (12, [M⁺])

$\alpha_D^{20} = +2^\circ$ (c = 0.5, MeOH)



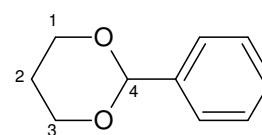
Versuch 21: Darstellung von **37**, 2-phenyl-1,3-dioxane

1,3-Propandiol (3.6 mL, 50 mmol, 1.1 eq.) wurde mit Benzaldehyd (4.6 mL, 45 mmol, 1 eq.) und *p*-Toluolsulfonsäure (42 mg, 0.22 mmol, 0.5 eq.) in 50 mL Toluol vier Stunden unter Rückfluß mit Wasserabscheider erhitzt.

Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde zweimal mit 1N Natronlauge gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach Trocknung an der Hochvakuumanlage erhielt man 6.95 g (94 %) farblosen, kristallinen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.43 (m, 1H, H2b), 2.21 (m, 1H, H2a), 3.96 (dt, 2H, H1b, H3b), 4.25 (m, 2H, H1a, H3a), 5.50 (s, 1H, H4), 7.45 (m, 3H, H8, H9, H10), 7.48 (m, 2H, H6, H7)

C₁₀H₁₂O₂ 164.22 g/mol



MS (EI): m/z (%): 164.0 (40, [M+H⁺]), 163.0 (100, [M⁺])

Schmp.: 47 °C [Lit.: 46°-50°]

Versuch 22: Darstellung von **38**, 3-(benzyloxy)-propan-1-ol

37 (500 mg, 3 mg, 1 eq.) wurde in 10 mL absolutem Dichlormethan gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf –78 °C gekühlt. Nun wurde tropfenweise eine 1M-Lösung DIBAL-H in Dichlormethan (9 mL, 9 mmol, 3 eq.) zugegeben und eine Stunde bei –78 °C gerührt. Man ließ über Nacht auf Raumtemperatur kommen, kühlte auf 0 °C und quenchte die Reaktion mit K-Na-Tartrat-Lösung (1.2 mL) und 15 mL Ethylacetat. Nachdem die Reaktionsmischung Raumtemperatur angenommen hatte, wurde noch weitere zwei Stunden gerührt, wobei ein farbloser, gelartiger Niederschlag auftrat. Dieser wurde über Celite abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand im Vakuum getrocknet, wonach man 477 mg farbloses, dünnflüssiges Öl (94 %) erhielt.

R_f: 0.29 (PE / Et₂O = 1 / 1)

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 1.9 (ddd, J=11.3, 5.8, 5.7 Hz, 2 H, H2) 3.7 (t, J=5.8 Hz, 2 H, H3) 3.8 (t, J=5.6 Hz, 2 H, H1)

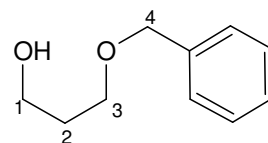
4.5 (s, 2 H, H4) 7.3 (m, 5 H, H6-10)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 32.3 (C2), 61.9 (C1), 69.4 (C3), 73.3 (C4), 127.7 / 127.8 / 128.5 (C6-C10), 138.2 (C5)

C₁₀H₁₄O₂ 166.2 g/mol

MS (EI): m/z (%): 167.0 (30, [M+H⁺])

HRMS: ber. 166.0994 gef. 166.0993



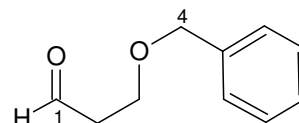
Versuch 23: Darstellung von **39**, 3-Benzyloxy-propanal

Zu einer Lösung von Dess-Martin-Periodan (970 mg, 2.3 mmol, 1.15 eq.) in 10 mL abs. Dichlormethan wurde unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung von Alkohol **38** (330 mg, 2.0 mmol, 1 eq.) in 3 mL Dichlormethan zugegeben, wobei sich die Reaktionsmischung trübte. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur rühren, verdünnte mit 20 mL Diethylether und fügte 20 mL gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung, versetzt mit 4 g Natriumthiosulfat, hinzu. Die organische Phase wurde noch mit Natriumhydrogencarbonat-

Lösung und Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 245 mg klares, hellgelbliches Öl (71 %).

$R_f = 0.39$ (PE / Et₂O = 1/1)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): $\delta = 2.7$ (td, $J=6.1, 1.8$ Hz, 2 H, H2) 3.8 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H, H3) 4.5 (s, 2 H, H4) 7.3 (m, 5 H, H6-10) 9.8 (t, $J=1.9$ Hz, 1 H, H1)



¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): $\delta = 43.9$ (C2), 63.9 (C3), 73.3 (C4), 127.7 / 127.8 / 128.4 / 137.9 (C6-C10), 201.1 (C1)

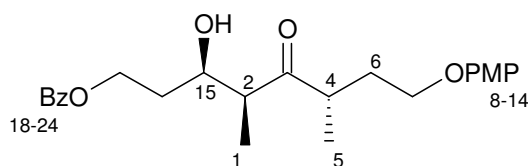
C₁₀H₁₂O₂ 164.2 g/mol

MS (EI): m/z (%): 165.3 (30, [M+H⁺])

Versuch 24 : Darstellung von **39** und **40**, 8-Benzyloxy-6-hydroxy-1-(4-methoxy-phenoxy)-3,5-dimethyl-octan-4-on

Keton **36** (160 mg, 678 μ mol, 1 eq.) wurde in 1 mL abs. Dichlormethan gelöst, unter Stickstoffatmosphäre gesetzt und auf -78°C gekühlt. Nun wurde eine 1 M Titantetrachloridlösung (46 μ L, 746 μ mol, 1.1 eq.) zugetropft, wobei die Reaktionsmischung eine dunkelrote Farbe annahm. Nach fünfminütigem Rühren wurden 133 μ L Diisopropylamin (abs.) (949 μ mol, 1.4 eq.), gelöst in 70 μ L Dichlormethan langsam zugetropft. Anschließend wurde 1.5 Stunden bei -78°C gerührt. 230 mg Aldehyd **32** (1.3 mmol, 2 eq.) wurden in 100 μ L Dichlormethan gelöst zugegeben, und die Reaktionsmischung noch zwei Stunden bei -78°C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurden 3.5 mL gesättigte Ammoniumfluoridlösung und 2 mL Wasser hinzugegeben. Die Mischung wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum erhielt man 382 mg bräunliches Öl. Eine säulenchromatographische Reinigung (Kieselgel, PE/Et₂O = 1/1) ergab 166 mg gelbliches Öl (62 %) als Gemisch der Aldol-Produkte und 49 mg gelbliches Öl reisolierten Aldehyd **32**. Das Produktgemisch zeigt in der analytischen HPLC ein Verhältnis von **39/40** = 2/1. Getrennt wurde mittels präparativer HPLC (Laufmittel Acetonitril / Wasser = 50 / 50). Es wurden 47 mg **39** und 42 mg **40** isoliert.

Nebenprodukt **40**:



R_f: 0.58 (PE / Et₂O = 1/1)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 202 (3.9), 226 (3.8), 290 (3.2)

IR (KBr): 3490 (w), 2932 (w), 1705 (m), 1508 (s), 1454 (m), 1232 (s), 1106 (m), 1038 (m), 826 (w), 738 (w), 698 (w)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.13 (d, *J*=7.6 Hz, 6 H, H1, H5), 1.55 - 1.66 (m, *J*=14.4, 6.3, 4.7, 3.1 Hz, 1 H, H16b), 1.68 - 1.82 (m, 2 H, H6b, H16a), 2.08 - 2.23 (m, 1 H, H6a), 2.79 (m, 1 H, H2), 3.04 (dt, *J*=20.3, 7.1 Hz, 1 H, H4), 3.17 (d, *J*=2.5 Hz, 1 H, 15-OH), 3.49 - 3.64 (m, 2 H, H17), 3.73 (s, 3 H, H14), 3.83 - 3.97 (m, 2 H, H7), 4.08 (ddd, *J*=9.5, 5.7, 3.6 Hz, 1 H, H15), 4.44 (s, 2 H, H18), 6.73 - 6.83 (m, 4 H, H9-H12), 7.23 - 7.38 (m, 5 H, H20-H24)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 10.8 (C1), 16.9 (C5), 32.5 (C6), 33.9 (C16), 42.3 (C4), 49.9 (C2), 55.8 (C14), 66.3 (C7), 68.7 (C17), 70.6 (C15), 73.3 (C18), 114.8 / 115.5 (4C, C9-C12), 127.6 / 128.4 (5C, C20-C24), 138.1 (C19), 152.9 / 154.0 (C8, C13), 218.1 (C3)

C₂₄H₃₂O₅ 400.5 g/mol

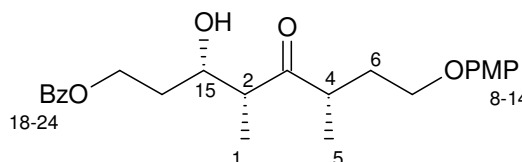
MS (EI): *m/z* (%): 400 (4, [M⁺])

α_D²⁰ = - 0.8° (0.5, MeOH)

Hauptprodukt **39**:

R_f: 0.58 (PE / Et₂O = 1/1)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 202 (4.1), 226 (3.9), 290 (3.3)



IR (KBr): 3490 (w), 2932 (w), 1705 (m), 1508

(s), 1454(m), 1232 (s), 1106 (m), 1038 (m), 826 (w), 738 (w), 698 (w)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.10 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H, H1), 1.12 (d, *J*=7.2 Hz, 3 H, H5), 1.57 - 1.69 (m, *J*=14.3, 6.2, 5.0, 3.1 Hz, 1 H, H16b), 1.69 - 1.84 (m, 2 H, H6b, H16a), 2.06 - 2.23 (m, *J*=14.2, 8.0, 6.3, 5.1 Hz, 1 H, H6a), 2.76 (ddd, *J*=14.3, 7.2, 4.5 Hz, 1 H, H2), 2.94 - 3.11 (m, 1 H, H4), 3.30 (d, *J*=2.3 Hz, 1 H, 15-OH), 3.56 - 3.72 (m, *J*=16.0, 9.3, 6.7, 5.0 Hz, 2 H, H17), 3.75 (s, 3 H, H14), 3.76 - 3.95 (m, 2 H, H7), 4.08 (ddd, *J*=9.0, 5.0, 4.7 Hz, 1 H, H15), 4.50 (s, 2 H, H18), 6.69 - 6.92 (m, 4 H, H9-H12), 7.25 - 7.38 (m, 5 H, H20-H24)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 10.9 (C1), 16.9 (C5), 32.0 (C6), 34.0 (C16), 41.9 (C4), 49.6 (C2), 55.8 (C14), 66.2 (C7), 68.7 (C17), 70.6 (C15), 73.4 (C18), 114.7 / 115.4 (4C, C9-C12), 127.7 / 128.5 (5C, C20-C24), 138.1 (C19), 153.0 / 153.9 (C8, C13), 218.1 (C3)

C₂₄H₃₂O₅ 400.5 g/mol

MS (EI): *m/z* (%): 400 (4, [M⁺])

α_D²⁰ = + 0.7° (0.5, MeOH)

Versuch 25: Darstellung von a) all-*syn*-**41** und b) *syn-syn-anti*-**42**, 1-Benzyloxy-8-(4-methoxy-phenoxy)-4,6-dimethyl-octan-3,5-diol

a) Keton **39** (31 mg, 100 μ mol, 1 eq.) wurde in 1 mL abs. THF und 250 μ L abs. Methanol gelöst und auf -78°C gekühlt. Nun wurden 110 mg einer 1M Diethylmethoxyboran-Lösung in THF (110 μ mol, 1.1 eq.) unter Rühren zugegeben. Nach 15 Minuten wurden 5.5 mg Natriumborhydrid (140 μ mol, 1.4 eq.) auf einmal hinzugefügt und die Mischung weitere 3 h bei -78°C gerührt. Anschließend ließ man die Temperatur innerhalb einer Stunde auf -30°C kommen, und die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 mL 1N Salzsäure und 1 mL Dichlormethan gequencht. Zur Aufarbeitung wurden 3 mL Wasser und 1 mL Dichlormethan zugegeben und die wässrige Phase viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand sechsmal mit je 0,5 mL Methanol, 1 % Essigsäure und zweimal mit Heptan am Rotationsverdampfer bei 40°C azeotrop destilliert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand über Säulenchromatographie (Petrolether/Diethylether = 1 / 1) gereinigt. Man erhielt 23.2 mg farbloses Öl **41** mit der Produkt-Masse 402 (58 %).

a) all-*syn*-**41**

R_f : 0.24 (PE / Et₂O = 1 / 1)

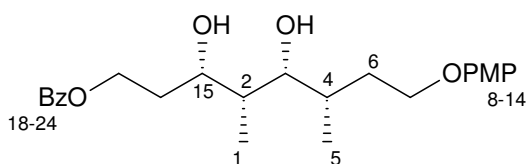
UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 202 (4.1), 226 (3.9), 289 (3.3)

IR (KBr): 3431 (w), 2925 (w), 1508 (s), 1232 (s), 1104 (m), 1039 (m), 825 (m), 739 (m), 698 (m)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.95 (d, J =7.12 Hz, 3 H, H1), 1.04 (d, J =6.61 Hz, 3 H, H5), 1.43 - 1.53 (m, 1 H, 6b), 1.57 (ddd, J =14.62, 6.74, 4.58 Hz, 1 H, H16b), 1.65 - 1.75 (m, 1 H, H2), 1.79 - 1.90 (m, 2 H, H6a, H4), 1.90 - 2.04 (m, 1 H, H16a), 3.58 (dd, J =7.88, 2.29 Hz, 1 H, H3), 3.65 (td, J =9.16, 4.07 Hz, 1 H, H17b), 3.71 (ddd, J =9.28, 4.83, 4.70 Hz, 1 H, H17a), 3.75 (s, 3 H, H14), 3.87 - 4.01 (m, 2 H, H7), 4.04 (dd, 1 H, H15), 4.50 - 4.58 (m, 2 H, H18), 6.81 (s, 4 H, H9-12), 7.27 - 7.37 (m, 5 H, H20-24)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 5.4 (C1), 15.6 (C5), 32.6 (C6), 33.5 (C4), 34.9 (C16), 39.1 (C2), 55.8 (C14), 66.6 (C7), 69.7 (C17), 73.5 (C18), 76.6 (C15), 80.3 (C3), 114.7 / 115.5 (2 x 2C, C9-C12), 127.7 / 128.5 (2 x 2C, C20-C24), 137.9 (C19), 153.1 / 153.9 (C8, C13)

C₂₄H₃₄O₅ 402.5 g/mol



MS (EI): m/z (%): 402 (4, [M⁺])

$\alpha_D^{20} = 0^\circ$ (c = 0.5, MeOH)

b) Keton **40** (20 mg, 50 μ mol, 1 eq.) wurde in 0.5 mL abs. THF und 130 μ L abs. Methanol gelöst und auf -78°C gekühlt. Nun wurden 55 mg einer 1M Diethylmethoxyboran-Lösung in THF (55 μ mol, 1.1 eq.) unter Rühren zugegeben. Nach 15 Minuten wurden 3 mg Natriumborhydrid (70 μ mol, 1.4 eq.) auf einmal hinzugefügt und die Mischung weitere 3 Stunden bei -78°C gerührt. Anschließend ließ man die Temperatur innerhalb einer Stunde auf -30°C kommen, und die Reaktion wurde durch Zugabe von 1 mL 1N Salzsäure und 1 mL Dichlormethan gequencht.

Zur Aufarbeitung wurden 3 mL Wasser und 1 mL Dichlormethan zugegeben und die wässrige Phase viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand sechsmal mit je 0,5 mL Methanol, 1 % Essigsäure und zweimal mit Heptan azeotrop destilliert. Anschließend wurde der Rückstand über Säulenchromatographie (Petrolether/Diethylether 1:1) gereinigt. Man erhielt 15 mg farbloses Öl **42** (75 %).

b) *syn-syn-anti-42*:

R_f: 0.25 (PE / Et₂O = 1 / 1)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 (4.1), 226 (3.9),

289 (3.3)

IR (KBr): 3431 (w), 2925 (w), 1508 (s), 1232 (s), 1104 (m), 1039 (m), 825 (m), 739 (m), 698(m)

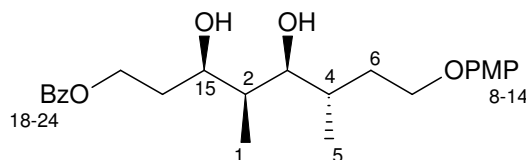
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3 H, H5), 0.92 (d, J=6.97 Hz, 3 H, H1), 1.50 - 1.76 (m, 3 H, H2, H6b, H16b), 1.77 - 1.87 (m, 1 H, H4), 1.88 - 2.03 (m, 1 H, H6a), 2.03 - 2.19 (m, J=13.82, 6.85, 6.73, 4.05 Hz, 1 H, H16a), 3.56 (dd, J=9.23, 1.70 Hz, 1 H, H3) 3.60 - 3.74 (m, 2 H, H17), 3.76 (s, 3 H, H14), 3.97 - 4.10 (m, 3 H7, H15), 4.52 (s, 2 H, H18) 6.74 - 6.92 (m, 4 H, H9-12), 7.23 - 7.43 (m, 5 H, H21-24)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 4.7 (C1), 16.6 (C5), 33.1 (C16), 34.2 (C4), 35.0 (C6), 38.8 (C2), 55.8 (C14), 67.3 (C7), 69.4 (C17), 73.5 (C18), 77.2 (C15), 80.9 (C3), 114.7 / 115.6 (2 x 2C, C9-12), 127.7 / 128.5 (2 x 2C, C20-24), 138.0 (C19), 153.1 / 154.0 (C8, C13)

C₂₄H₃₄O₅ 402.5 g/mol

MS (EI): m/z (%): 402 (4, [M⁺])

$\alpha_D^{20} = +0.1^\circ$ (c = 0.5, MeOH)



Versuch 26: Darstellung von **43**, 4-(2-Benzyloxy-ethyl)-6-[3-(4-methoxy-phenoxy)-1-methyl-propyl]-2,5-dimethyl-2-phenyl-[1,3]-dioxan

Diol **42** (10 mg, 24 μ mol, 1 eq.) wurde in 200 μ L abs. Dichlormethan gelöst und mit Acetophenondimethylketal (40 mg, 240 μ mol, 10 eq.) und PPTS (6 mg, 24 μ mol, 1 eq.) versetzt. Nach 6 Stunden zeigte ein HPLC-MS vollständige Umsetzung. Die Reaktionsmischung wurde mit Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen. Das Rohprodukt wurde über eine Kieselgelsäule (PE/Et₂O = 2/1) vorgetrennt und anschließend mit PE/Et₂O = 6/1 säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 9.1 mg Acetal **43** (76 %).

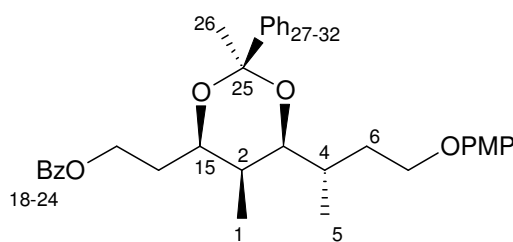
R_f: 0.74 (PE / Et₂O = 1 / 1)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.82 (d, 3H, H1), 1.10 (d, 3H, H5), 1.63 (s, 3H, H26), 1.36 (m) / 1.55 (m) / 1.72 (m) / 1.89 (m), 6H, H6a/b, H16a/b, H2, H4), 3.65 (m, 3H, H17a/b,

H3), 3.75 (s, 3H, H14), 3.98 (m, 2H, H7), 4.30 (m, 1H, H15), 4.52 (d, 2H, H18a/b), 6.80 (s, 4H, H9-12), 7.31 (m, 8H) / 7.53 (m, 2H), H20-24, H28-32

C₃₂H₄₀O₅ 504.6 g/mol

MS (LC-MS): m/z (%): 505.3 [M+H⁺]



Versuch 27: Darstellung von **44**, 3-[6-(2-Benzyloxy-ethyl)-2,5-dimethyl-2-phenyl-[1,3]-dioxan-4yl]-butyl-1-ol

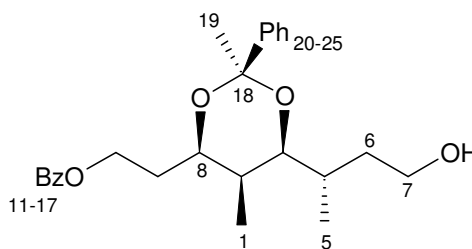
Acetal **43** wurde in 1.3 mL Acetonitril/Wasser = 4/1-Gemisch gelöst und auf 0 °C gekühlt. In kleinen Portionen wurde insgesamt 34 mg Cerammoniumnitrat (63 μ mol, 3.5 eq.) hinzugegeben. Nach 6 Minuten wurde mit 1.3 mL Dichlormethan verdünnt und die organische Phase mit Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat wurden 6.6 mg (93 %) hellgelbliches Öl **44** erhalten, das nach HPLC-MS-Analyse ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt wurde.

HPLC-MS: $R_t = 2.47$ min (80% B)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 0.81$ (d, 3H, H1), 1.05 (d, 3H, H5), 1.48-1.96 (m, 6H, H6a/b, H2, H4, H9a/b), 1.62 (s, 3H, H19), 3.55-3.81 (m, 5H, H7a/b, H10a/b), 4.28 (m, 1H, H8), 4.52 (d, 2H, H11), 7.32 (m, 8H) / 7.51 (m, 2H): H13-17, H21-25

$\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_4$ 398.6 g/mol

LC-MS: m/z (%): 399.1 [$\text{M}+\text{H}^+$]



Versuch 28: Darstellung von **45**, 4-(2-Benzyloxy-ethyl)-6-(3-benzyloxy-1-methylpropyl)-2,5-dimethyl-2-phenyl-[1,3]dioxan

0.9 mg Natriumhydrid (20 μmol , 1.2 eq.) in Paraffin wurden unter Stickstoffatmosphäre in 100 μL abs. DMF gelöst und auf 0°C gekühlt. Alkohol **44** (6.6 mg, 17 μmol , 1 eq.) wurde in 100 μL DMF gelöst und unter Rühren zugetropft. Nach 10 Minuten wurde Tetrabutylammoniumiodid (0.33 mg, 0.9 μmol , 0.05 eq.) und frisch destilliertes Benzylbromid (2.3 μL , 19 μmol , 1.1 eq.) zugegeben und die Mischung weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt. Gequencht wurde erst mit Wasser, anschließend mit gesättigter Ammoniumchloridlösung. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Diethylether extrahiert und die organische Phase nacheinander mit 2 M Natronlauge, Wasser und Natriumchloridlösung gewaschen. Das HPLC-MS zeigte nur wenig Produktbildung. Der Versuch wurde daher mit dem Rohgemisch wiederholt, und die Reaktionszeit auf 20 Stunden bei Raumtemperatur erhöht.

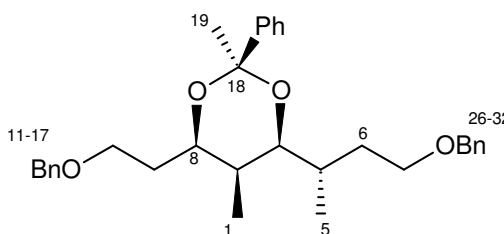
Das erhaltene Rohprodukt wurde über eine Dünnschichtchromatographie (PE / $\text{Et}_2\text{O} = 3 / 1$) gereinigt. Man erhielt 3.3 mg gelbliches Öl (42 %).

R_f : 0.40 (PE / $\text{Et}_2\text{O} = 3 / 1$)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) $\delta = 0.81$ (d, 3H, H1), 1.04 (d, 3H, H5), 1.40-1.95 (m, 6 H, H2, H4, H6, H9), 1.60 (s, 3H, H19), 3.47-3.76 (m, 5H, H3, H7, H10), 4.30 (m, 1H, H8), 4.50 (m, 4H, H11, H26), 7.24-7.53 (m, 15 H, H13-H17, H21-H25, H28-H32)

$\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_4$ 488.7 g/mol

LC-MS (EI): m/z (%): 488.1 (20, [M^+])



Versuch 29: Darstellung von Cruentaren B–Bis(methylphenyl)-acetal (**26**)

87 mg (147 μmol , 1 eq.) Cruentaren B (**10**) wurden in 3 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit Acetophenondimethylketal (485 μL , 2.95 mmol, 20 eq.) und PPTS (51 mg, 206 μmol , 1.4 eq.) unter Rückfluß mit aufgesetztem Trockenrohr gekocht. Nach 24 Stunden ließ man die Reaktionsmischung abkühlen und quenchte mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die wässrige Phase wurde noch dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigte organische Phase zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand säulenchromatographisch über Kieselgel (Et_2O) gereinigt. Man erhielt 86.3 mg (74 %) **26** als farbloses aufgeschäumtes Öl.

R_f : 0.67 (Et_2O)

Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen von Versuch 14 überein.

Versuch 30: Präparativer Abbau von **26** mittels OsO_4 / NaIO_4 mit anschließender NaBH_4 -Reduktion

40 mg Cruentaren B-Bisacetal (**26**) wurden in 1.5 mL Aceton und 150 μL Wasser aufgenommen und mit 47 mg NMO (403 μmol , 8 eq.) und 269 μL (20 μmol , 0.4 eq.) einer 2.5 %igen OsO_4 -Lösung in *t*-Butanol versetzt. Die Mischung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und eine Probe zur HPLC-MS-Analytik entnommen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 20 mL Ethylacetat / Wasser (1 / 1) aufgenommen. Die Phasentrennung wurde durch Zugabe von Natriumchloridlösung verbessert und die wässrige Phase noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurden 46.3 mg Rohprodukt erhalten.

HPLC-MS: 70% B \rightarrow 5 min \rightarrow 70% B \rightarrow 5 min \rightarrow 100 % B

R_t = 3.4 min: m/z = 862 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t = 3.7 min: m/z = 862 $[\text{M}+\text{H}^+]$

R_t = 4.0 min: m/z = 862 $[\text{M}+\text{H}^+]$, R_t = 4.3 min: m/z = 862 $[\text{M}+\text{H}^+]$

Das doppelt dihydroxylierte Rohprodukt wurde in 1 mL THF gelöst und mit einer Lösung von 96 mg (450 μmol , 9 eq.) NaIO_4 in 0.8 mL Wasser bei Raumtemperatur 40 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand am Hochvakuum getrocknet und in 20 mL Ethylacetat / Natriumchloridlösung (1 / 1) aufgenommen. Die wässrige Phase wurde noch

dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet, eine HPLC-MS-Probe entnommen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 40 mg Rohprodukt als gelbes Öl.

HPLC-MS: 0% B → 20 min → 100% B

$R_t = 13.7$ min: $m/z = 265$ [M (264) + H^+], $R_t = 15.0$ min: $m/z = 290$ [M (289) + H^+]

Das Rohgemisch der Aldehyde wurde in 3 mL Dichlormethan und 6 mL Methanol aufgenommen und bei 0°C mit 38 mg (1 mmol, 20 eq.) Natriumborhydrid versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 5 mL 1N Salzsäure tropfenweise hinzugefügt. Die Mischung wurde eingeeengt, in 3 mL Methanol aufgenommen und wieder einrotiert. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und 1M Phosphatpuffer (pH 7) verteilt und die wässrige Phase noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhielt 34 mg gelbes, zähes Öl.

HPLC-MS: 0% B → 20 min → 100% B

$R_t = 12.7$ min: m/z (pos.) = 267 [M (266) + H^+]

Massensuche nach 308: Spuren bei $R_t = 8.3$ min, aber kein Peak im UV erkennbar

Massensuche nach 291: Spuren bei $R_t = 8.0$ min, aber kein Peak im UV erkennbar

Das Rohgemisch wurde mittels präparativer HPLC (MeOH / $H_2O = 55 / 45$) gereinigt. Man erhielt 7.9 mg **27a** (61 %) als hellgelbes Öl.

27a: 8-Hydroxy-3-(3-hydroxy-1-methyl-propyl)-6-methoxy-isochroman-1-on

R_f : 0.1 (PE / $Et_2O = 4 / 6$)

1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): $\delta = 1.07$ (d, $J=6.78$ Hz,

3 H, H13), 1.45 - 1.63 (m, 1 H, H11b), 1.82 - 1.98 (m,

1 H, H11a), 2.05 - 2.15 (m, 1 H, H10), 2.73 - 2.83 (m,

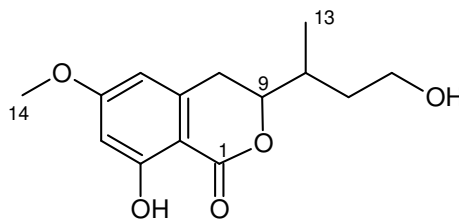
$J=11.87$, 3.20 Hz, 1 H, H8b), 2.85 - 3.00 (m, $J=11.87$

Hz, 1 H, H8a), 3.66 - 3.80 (m, 2 H, H12), 3.81 (s, 3

H, H14), 4.39 (ddd, $J=11.96$, 6.12, 3.20 Hz, 1 H, H9), 6.25 (d, $J=1.70$ Hz, 1 H, H6), 6.35 (d,

$J=2.26$ Hz, 1 H, H4), 11.17 (s, 1 H, 3-OH)

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): $\delta = 15.2$ (C13), 30.1 (C8), 33.9 (C10), 35.0 (C11), 55.6 (C14), 60.7 (C12), 82.9 (C9), 99.5 (C4), 101.9 (C2), 106.4 (C6), 141.2 (C7), 164.6 (C3), 165.9 (C5), 169.9 (C1)



$C_{14}H_{18}O_5$ 266.3 g/mol

LC-MS (EI): m/z (%): 267 [M + H⁺]

Versuch 31: Präparativer Abbau von Cruentaren B-Bis(methylphenyl)acetal (**26**) mittels Ethylen-Cross-Metathese

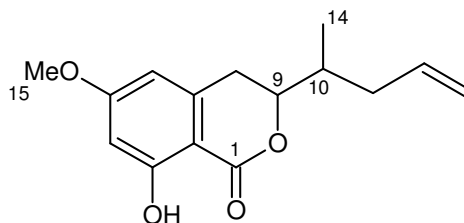
66 mg **26** (83 μ mol, 1 eq.) wurden in 90 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 11 mg Grubbs-III-Katalysator (**48**) (17 μ mol, 0.2 eq.) versetzt. Diese hellgrüne Lösung wurde dreimal evakuiert und mit Ethylen belüftet und anschließend unter Ethylen-Atmosphäre vier Stunden gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mittels präparativer HPLC (MeCN / H₂O = 57 / 43) getrennt. Man erhielt die Fragmente **49** (13.8 mg, 63 %), **50** (11.9 mg, 48 %), **51** (16.4 mg, 69 %), das Lacton-Diol-Fragment **52** (11.0 mg, 25 %) und das Diol-Amid-Segment **53** (11.1 mg, 24 %) als schwarze Öle. Filtration über Kieselgel ergab ohne Verluste hellgelbe Öle.

49: Lacton-Fragment, 8-Hydroxy-6-methoxy-3-(1-methyl-but-3-enyl)-isochroman-1-on

R_f: 0.69 (PE / Et₂O = 1 / 1)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 215 (4.3) 267 (4.1),
301 (3.7)

IR (KBr): 3430 (w), 2922 (m), 2851 (w), 1667 (s),
1627 (s), 1583 (m), 1509 (w), 1440 (w), 1376 (m),
1251 (s), 1204 (m), 1158 (s), 1112 (m), 1034 (w),
800 (w)



¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 1.02 (d, J =6.42 Hz, 3 H, H14), 2.02 (td, J =13.12, 6.61 Hz, 1 H, H10), 2.05 - 2.12 (m, 1 H, H11b), 2.33 - 2.46 (m, 1 H, H11a), 2.77 (dd, J =16.24, 3.02 Hz, 1 H, H8b), 2.92 (dd, J =16.05, 12.28 Hz, 1 H, H8a), 3.81 (s, 3 H, H15), 4.35 (ddd, J =12.18, 6.33, 3.02 Hz, 1 H, H9), 4.97 - 5.18 (m, 2 H, H13), 5.64 - 5.92 (m, J =17.14, 10.06, 6.99 Hz, 1 H, H12), 6.25 (s, 1 H, H6), 6.35 (d, J =2.27 Hz, 1 H, H4), 11.20 (d, 1 H, 3-OH)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.7 (C14), 29.9 (C8), 36.5 / 36.7 (C11, C10), 55.6 (C15), 82.1 (C9), 99.5 (C4), 101.9 (C2), 106.3 (C6), 117.1 (C13), 135.8 (C12), 141.2 (C7), 165.8 (C5), 169.9 (C1)

$C_{15}H_{18}O_4$ 262.3 g/mol

MS (DCI): m/z (%): 280.9 (100, [M+NH₄⁺]), 102 (65)

HRMS: ber. 262.1205 gef. 262.1199

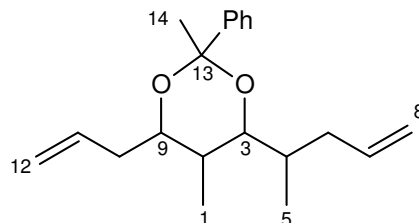
$$\alpha_D^{20} = +32^\circ \text{ (c = 0.7, MeOH)}$$

50: Diol-Fragment, 4-Allyl-2,5-dimethyl-6-(1-methyl-but-3-enyl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

R_f: 0.79 (PE / Et₂O = 10 / 1)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 209 (4.1), 249 (2.9), 255 (2.9), 262 (2.8)

¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ = 0.82 (d, J =6.80 Hz, 6 H, H1, H5), 1.57 (qt, J =6.85, 2.28 Hz, 1 H, H2), 1.63 (s, 3 H, H14), 1.75 - 1.84 (m, J =10.09, 7.94, 6.79, 3.38 Hz, 1 H, H4), 2.03 (dt, J =13.70, 8.26 Hz, 1 H, H6b), 2.16 - 2.22 (m, 1 H, H10b), 2.38 - 2.45 (m, 1 H, H10a), 2.47 - 2.54 (m, J =13.69, 6.14, 3.32, 1.60, 1 H, H6a), 3.67 (dd, J =9.96, 2.22 Hz, 1 H3), 4.10 (ddd, J =7.91, 6.02, 2.31 Hz, 1 H, H9), 5.04 (ddd, J =9.89, 2.22, 1.25 Hz, 1 H, H8b), 5.06 - 5.10 (m, J =9.02, 2.28, 1.17, 1.17 Hz, 1 H, H8a), 5.15 (ddd, J =17.15, 3.43, 1.65 Hz, 2 H, H12), 5.70 - 6.02 (m, 2 H, H7, H11), 7.27 (ddd, J =7.25, 1.79, 1.68 Hz, 1 H, H20), 7.33 (td, J =7.29, 1.09 Hz, 3 H, H16, H17), 7.58 (d, J =7.03 Hz, 2 H, H18, H19)



¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 4.8 (C1), 13.9 (C5), 21.3 (C14), 32.6 (C2), 33.9 (C4), 37.4 (C6), 37.5 (C10), 73.7 (C9), 77.3 (C3), 98.9 (C13), 116. (C8), 116.8 (C12), 124.7 (2C, C16, C17), 127.4 (C20), 127.9 (2C, C18, C19), 134.9 (C11), 136.9 (C7), 146.2 (15)

C₂₀H₂₈O₂ g/mol

MS (DCI): m/z (%): 301 (100, [M+H⁺]) 198 (20)

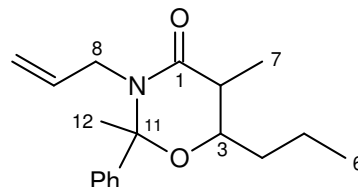
HRMS: ber. 300.2089 gef. 300.1949

$$\alpha_D^{20} = -4.0^\circ \text{ (c = 0.2, MeOH)}$$

51: Amid-Fragment, 3-Allyl-2,5-dimethyl-2-phenyl-6-propyl-[1,3]oxazinan-4-on

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 209 (3.9), 250 (2.5)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.92 (t, J =7.06 Hz, 3 H, H6), 1.26 - 1.48 (m, 2 H, H5), 1.36 (d, J =7.35 Hz, 3 H, H7), 1.48 - 1.64 (m, 2 H, H4), 1.92 (s, 3 H, H12), 2.51 (ddd, J =14.55, 7.30, 2.83 Hz, 1 H, H2), 2.98 - 3.20 (m, J =15.59, 6.55, 1.27 Hz, 1 H, H8b), 3.90 - 4.05 (m, J =15.61, 5.02, 1.55 Hz, 1 H, H8a), 4.16 - 4.26 (m, 1 H, H3), 4.85 - 5.03 (m, 2 H, H10), 5.60 - 5.80 (m, J =17.07, 10.38, 6.45, 5.09 Hz, 1 H, H9), 7.29 - 7.51 (m, 5 H, H14-18)



¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 12.0 (C7), 14.0 (C6), 19.0 (C5), 21.9 (C12), 33.3 (C4), 41.2 (C2), 46.8 (C8), 71.1 (C3), 91.5 (C11), 116.3 (C10), 126.5 (2C) / 128.6 (2C) / 128.9 (1C) (C14-C18), 134.0 (C9), 142.2 (C13), 172.2 (C1)

$C_{18}H_{25}N_1O_2$ 287.4 g/mol

MS (EI): m/z (%): 287.0 (100, $[M^+]$)

HRMS: ber. 287.1885 gef. 287.1905

$\alpha_D^{20} = -36^\circ$ (c = 4.2, MeOH)

52: 3-(5-[2,5-Dimethyl-6-(1-methyl-but-3-enyl)-2-phenyl-[1,3]dioxan-4-yl]-1-methyl-pent-3-enyl)-8-hydroxy-6-methoxy-ioschroman-1-on

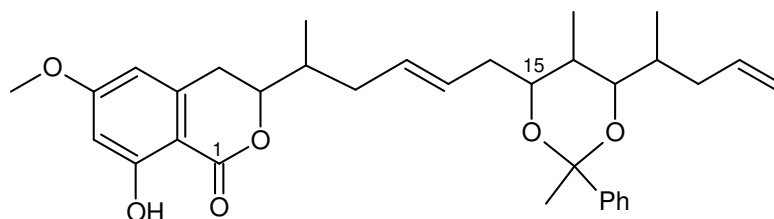
$C_{36}H_{49}N_1O_4$ 559.78 g/mol

MS (DCI): m/z (%): 577 (73,

$[M+NH_4^+]$), 560 (100, M^+)

HRMS: ber. 559.3661

gef. 559.3676



53: 3-[5-(6-Allyl-2,5-dimethyl-2-phenyl-[1,3]dioxan-4-yl)-hex-2-enyl]-2,5-dimethyl-2-phenyl-6-propyl-[1,3]oxazinan-4-on

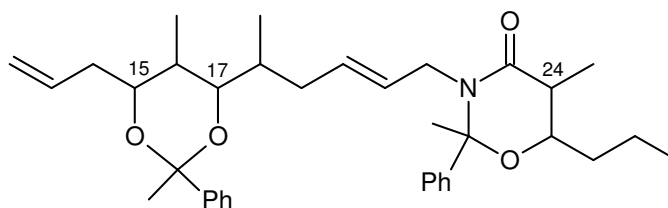
$C_{33}H_{42}O_6$ 534.8 g/mol

MS (DCI): m/z (%): 553.0 (45,

$[M+NH_4^+]$), 534.9 (15)

HRMS: ber. 534.2981

gef. 534.2976



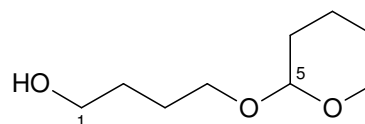
Versuch 32: Darstellung von **56**, 4-(Tetrahydro-pyran-2-yloxy)-butan-1-ol

1,4-Butandiol (360 mg, 1 eq., 4 mmol) wurde in 20 mL Toluol gelöst und mit 800 mg Ionenaustauscher Dowex-50WX8 versetzt. Nun wurde unter Rühren 2,3-Dihydropyran (1.11 mL, 11.1 mmol) langsam zugegeben. Die Reaktion wurde über DC verfolgt (PE/Et₂O = 1/1). Nach zwei Stunden wurde die Reaktionsmischung gefiltert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Eine säulenchromatographische Reinigung (100% Diethylether) ergab 390 mg (56 %) Alkohol **56**.

R_f: 0.16 (PE / Et₂O = 1 / 1)

IR (KBr): 3454(s), 2925 (s), 1630 (w), 1261 (w), 1022 (s)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.42 - 1.62 (m, 4 H, H_{6b},



H7b, H8), 1.63 - 1.76 (m, 1 H, H6a), 1.76 - 1.89 (m, 1 H, H7a), 1.95 (s, 1H, 1-OH), 3.34 - 3.45 (m, 1 H, H4b), 3.45 - 3.59 (m, 1 H, H9b), 3.58 - 3.71 (m, 2 H, H1), 3.72 - 3.81 (m, 1 H, H4a), 3.81 - 3.94 (m, 1 H, H9a), 4.46 - 4.70 (m, 1 H, H5)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 19.6 (C7), 25.5 (C8), 26.6 (C3), 29.8 (C2), 30.8 (C6), 62.3 (C9), 62.4 (C1), 67.4 (C4), 98.8 (C5)

$\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3$ 174.2 g/mol

MS (DCI): m/z (%): 192.2 (100), $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$

Versuch 33: Darstellung von **57**, 2-[4-(4-methoxyphenoxy)butoxy]tetrahydro-2H-pyran

Zu einer Lösung von THP-geschütztem Alkohol **56** (710 mg, 4.08 mmol), 4-Hydroxyanisol (506 mg, 4.08 mmol) und Triphenylphosphin (1.07 g, 4.08 mmol) in 20 mL Dichlormethan wurde bei 0 °C sehr langsam unter Rühren Diethylazodicarbonsäureester (710 mg, 645 μL , 4.08 mmol) zugetropft. Es entstand eine gelbliche Lösung, die sich im weiteren Verlauf entfärbte und leicht trübte. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt. Nach 4 Stunden trat kaum noch eine Veränderung auf. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingeeengt und säulenchromatographisch (Laufmittel PE/Et₂O = 2/1) gereinigt. Man erhielt 421 mg farbloses Öl (37 %) **57** und außerdem 505 mg einer Mischfraktion aus **57** und 4-Hydroxyanisol, worin nach NMR 327 mg (29 %) **57** enthalten waren.

R_f : 0.76 (PE / Et₂O = 1 / 1)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 204 (1.2), 224 (1.), 290 (0.5)

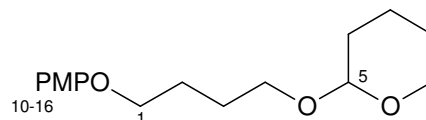
IR (KBr): 3430 (s), 2924 (m), 1650 (w), 1261 (m), 1021 (s)

^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.43 - 1.62 (m, 4 H, H6b, H7b, H8), 1.66 - 2.21 (m, 6 H, H2, H3, H6a, H7a), 3.41 - 3.61 (m, 2 H, H4a, H9a), 3.75 (s, 3 H, H16), 3.77 - 3.91 (m, 2 H, H4a, H9a), 3.94 (t, J =6.22 Hz, 2 H, H1), 4.59 (t, J =3.58 Hz, 1 H, H5) 6.82 (s, 4 H, H11-14)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 19.7 (C7), 25.5 / 26.4 / 26.43 (C2, C3, C8), 30.8 (C6), 55.8 (C16), 62.3 (C9), 67.2 (C4), 68.4 (C1), 98.9 (C5), 114.7 / 115.5 (C11-C14), 153.3 / 153.8 (C10, C15)

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ 280.4 g/mol

MS (EI): m/z (%): 280 (17) $[\text{M}^+]$, 178 (60)

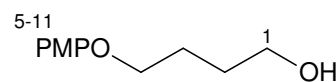


Versuch 34: Darstellung von **55**, 4-(4-Methoxy-phenoxy)-butan-1-ol

57 (421 mg, 1.46 mmol, 1 eq.) wurde in 6 mL Methanol gelöst und unter Rühren mit *p*-Toluolsulfonsäure (27 mg, 0.14 mmol, 0.1 eq.) versetzt. Nach 3 Stunden wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die wässrigen Phasen wurden noch dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (Laufmittel PE / Et₂O = 1/1) gereinigt. Man erhielt 242 mg farblose Nadeln **55** (87 %).

R_f: 0.20 (PE / Et₂O = 1 / 1)

IR (KBr): 3307 (s), 2948 (m), 1511 (s), 1241 (s), 1034 (s)



¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.68 - 1.80 (m, 2 H, H₂),

1.80 - 1.91 (m, 2 H, H₃), 3.71 (t, *J*=6.22 Hz, 2 H, H₁), 3.76 (s, 3 H, H₁₁), 3.95 (t, *J*=6.03 Hz, 2 H, H₄), 6.82 (s, 4 H, H₆₋₉)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 26.0 (C₃), 29.6 (C₂), 55.8 (C₁₁), 62.6 (C₁), 68.6 (C₄), 114.7 / 115.5 (C_{6-C9}), 153.1 / 153.9 (C₅, C₁₀)

C₁₁H₁₆O₃ 196.2 g/mol

MS (EI): *m/z* (%): 197 (29) [M+H⁺], 124 (100)

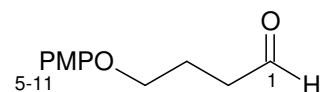
HRMS: ber. 196.1094 gef. 196.1116

Versuch 35: Darstellung von **54**, 4-(4-methoxyphenoxy)butanal

Alkohol **55** (230 mg, 1.17 mmol, 1 eq.) wurde in 0.6 mL Dichlormethan gelöst und auf einmal zu einer Suspension von Pyridiniumchlorochromat (377 mg, 1.75 mmol, 1.5 eq.) gegeben. Es erfolgte eine sofortige Schwarzfärbung. Nach 3 Stunden war im DC kein Edukt mehr zu erkennen. Die Reaktionsmischung wurde mit 15 mL Diethylether versetzt, über Florisil gefiltert und mit weiterem Diethylether gewaschen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und man erhielt 220 mg gelbes Öl (97 % Ausbeute).

R_f: 0.57 (PE / Et₂O = 1 / 1)

IR (KBr): 3429 (w), 2952 (w), 2834 (w), 1724 (m), 1509 (s), 1472 (w),



1232 (s), 1038 (m), 826 (m), 741 (w)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.98 - 2.17 (m, 2 H, H3), 2.64 (td, $J=7.02$, 1.41 Hz, 2 H, H2), 3.75 (s, 3 H, H11), 3.94 (t, $J=6.03$ Hz, 2 H, H4), 6.81 (s, 4 H, H6-H9), 9.83 (t, $J=1.41$ Hz, 1 H, H1)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 22.2 (C3), 40.7 (C2), 55.8 (C11), 67.4 (C4), 114.7 / 115.5 (C6-C9), 152.9 / 154.0 (C5, C10), 201.8 (C1)

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ 194.2 g/mol

MS (EI): m/z (%): 195 (16) $[\text{M}+\text{H}^+]$, 124 (100)

HRMS: ber. 194.0943 gef. 194.0954

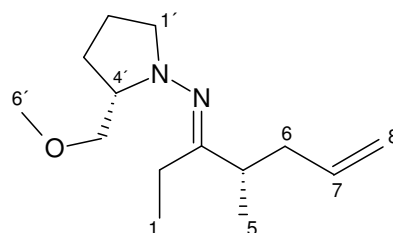
Versuch 36: Darstellung von **58**, 1-Ethyl-2-methyl-pent-4enylidene)-2-methoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-amin

465 μL Diisopropylamin (3.3 mmol, 1.1 eq.) wurden unter Stickstoffatmosphäre in 3.5 mL abs. Diethylether gelöst und auf 0°C gekühlt. Langsam wurden 2.08 mL n-Butyllithiumlösung (15%ig in Hexan, 3.3 mmol, 1.1 eq.) zugetropft und die Mischung weitere 15 Minuten gerührt. Hydrazon **34** (600 mg, 3.03 mmol, 1 eq.) wurde mit etwas Diethylether versetzt und zur Lösung langsam hinzuge tropft. Die Reaktion wurde noch 4 Stunden bei 0°C gerührt, wobei ein gelber Ausfall auftrat. Anschließend wurde auf -90°C gekühlt und 304 μL getrocknetes Allyliodid* (4.23 mmol, 1.1 eq.) in 1 mL Ether hinzuge tropft. Nach weiteren zwei Stunden bei -90° ließ man über Nacht auf Raumtemperatur kommen. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegeben und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und kurz an der HV getrocknet. Man erhielt 626 mg (87 %) gelbliches Öl **58**. Dies wurde ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

*: Allyliodid wurde mit aktiviertem, gepulvertem Molsieb (4A) versetzt und über Nacht gerührt. Das Molsieb wurde abzentrifugiert und das Allyliodid zur Lagerung mit frischem Molsieb versetzt.

R_f : 0.78 (PE / Et_2O = 1 / 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 1.03 (d, $J=6.97$ Hz, 3 H, H5), 1.09 (t, $J=7.44$ Hz, 3 H, H1), 1.56 - 1.74 (m, 1 H, H3'b), 1.74 - 1.89 (m, 2 H, H2'), 1.91 - 2.06 (m, 1 H, H3'a) 2.06 - 2.20 (m, 4 H, H2, H6), 2.35 - 2.47 (m, 1 H, H1'b), 2.87 - 3.03



(m, 1 H, H1'a), 3.10 (td, $J=7.44, 3.58$ Hz, 1 H, H4'), 3.14 - 3.23 (m, 1 H, H5'b), 3.32 (s, 3 H, H6'), 3.33 - 3.41 (m, 1 H, H5'a), 3.53 - 3.68 (m, 1 H, H4), 4.89 - 5.10 (m, 2 H, H8) 5.57 - 5.79 (m, 1 H, H7)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 12.2$ (C1), 17.7 (C5), 22.0 (C2'), 24.0 (C2), 26.7 (C3'), 34.3 (C4), 38.7 (C6), 55.3 (C1'), 59.1 (C6'), 66.2 (C4'), 75.6 (C5'), 115.8 (C8), 136.7 (C7), 175.4 (C3)

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_1$ 238 g/mol

MS (EI): m/z (%): 238.2 (73) [M^+]

MS (DCI): m/z (%): 239.3 (15) [$\text{M}+\text{H}^+$]

HRMS: ber. 239.212 gef. 238.213

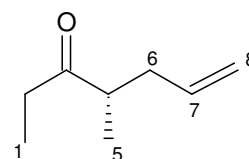
Versuch 37: Darstellung von **59**, (4S)-4-methylhept-6-en-3-one

440 mg (3.73 mmol) Hydrazon **58** wurden in 7 mL Aceton gelöst und mit feuchtem Amberlyst-15 (0.8 g) bei RT eine Stunde gerührt. Ein DC zeigte den vollständigen Umsatz des Edukts an. Der Ionenaustauscher wurde über eine Fritte abgetrennt, noch dreimal mit Aceton gespült und das Lösungsmittel im Vakuum bei 30 °C entfernt. Es bildeten sich zwei Phasen. Zur Extraktion des Ketons und Wasserabtrennung wurde Diethylether zugegeben, die Etherphase isoliert und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Entfernen des Ethers und Trocknung des Rohprodukts für ca. 2 Sekunden am Hochvakuum (da bei längerer Trocknung höhere Ausbeuteverluste aufgrund der Flüchtigkeit $K_p = 154$ °C auftraten) ergab 154 mg rötliches Öl **59** (66 %).

R_f : 0.32 (PE / $\text{Et}_2\text{O} = 1/1$)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 219 (3.5), 305 (2.5)

IR (KBr): 3426 (m), 2928 (s), 1639 (m), 1455 (m), 1380 (m), 1290 (w), 1192 (w), 1118 (m), 916 (w)



^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 1.03$ (t, $J=7.25$ Hz, 3 H, H1), 1.07 (d, $J=6.97$ Hz, 3 H, H5), 2.09 (ddd, 1 H, H6b) 2.37 (d, $J=6.78$ Hz, 1 H, H6a) 2.45 (qd, $J=7.28, 2.83$ Hz, 2 H, H2), 2.60 (dq, 1 H, H4), 4.93 - 5.10 (m, 2 H, H8) 5.62 - 5.83 (m, $J=17.10, 10.13, 7.02, 7.02$ Hz, 1 H, H7)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): $\delta = 7.7$ (C1), 16.2 (C5), 34.4 (C2), 37.2 (C6), 45.7 (C4), 116.7 (C8), 135.8 (C7), 214.5 (C3)

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_1$ 126.2 g/mol

MS (EI): m/z (%): 127.9 (100), [M+H⁺], 126.9 (75)

HRMS: ber. 126.1045 gef. 126.1044

Versuch 38: Darstellung von **60** und **61**, 7-Hydroxy-10-(4-methoxy-phenoxy)-4,6-dimethyl-dec-1-en-5-on

Keton **59** (150 mg, 1.19 mmol, 1 eq.) wurde in 80 mL abs. Dichlormethan gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt. Nun wurde tropfenweise Titantetrachloridlösung (1M in CH₂Cl₂, 1.19 mL, 1.19 mmol, 1 eq.) zugegeben und 5 Minuten gerührt. In diese rote Lösung wurde sehr langsam 250 µL über Molsieb getrocknetes und frisch destilliertes Diisopropylethylamin (1.43 mmol, 1.2 eq.) zugegeben. Die Lösung färbte sich tiefdunkelrot. Nach zwei Stunden bei -78°C wurde Aldehyd **54** (277 mg, 1.43 mmol, 1.2 eq.) gelöst in 2 mL Dichlormethan zugefügt. Nach weiteren zwei Stunden ließ man auf Raumtemperatur kommen und quenchte mit 5 mL gesättigter Ammoniumfluoridlösung und 3 mL Wasser. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Reinigung mittels Kieselgelchromatographie ergab 252 mg gelbliches Öl, das laut NMR ein Diastereomerengemisch darstellte. Der Versuch, die Isomere mittels präparativer HLC (Laufmittel: MeCN/H₂O = 41/58) zu trennen, gelang nicht. Nach 60 Minuten wurde das Produktgemisch als ein breiter Peak isoliert.

R_f: 0.11 (PE / Et₂O = 2 / 1)

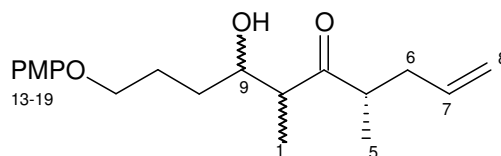
UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 202 (3.9), 226 (3.8), 289 (3.2)

IR (KBr): 3488 (m), 1708 (w), 1509 (s), 1459 (w), 1232 (s), 1042 (w)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz, Methylregion): δ = 1.07-1.09 (d, Hauptisomer-H5), 1.08-1.10 (d, Nebenisomer-H5), 1.10-1.13 (d, Nebenisomer-H1), 1.13-1.17 (d, Hauptisomer-H1)

C₁₉H₂₈O₄ 320.4 g/mol

MS (LC-MS): m/z (%): 321.0 [M+H⁺]



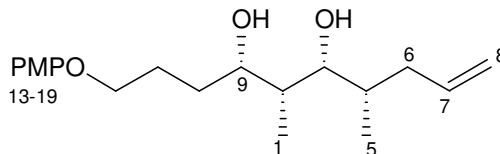
Versuch 39: Darstellung von all-*syn*-**62** und *syn-sny-anti*-**63**, 1-(4-Methoxy-phenoxy)-5,7-dimethyl-dec-9-en-4,6-diol

Ketongemisch **60/61** (43 mg, 134 μ mol, 1 eq.) wurde in 1.2 mL abs. Tetrahydrofuran und 0.3 mL abs. Methanol gelöst und unter Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt. Zunächst wurden 148 μ L einer Diethylmethoxyboranlösung (1M in THF, 148 μ mol, 1.1 eq.) hinzuge tropft und 15 Minuten gerührt. Anschließend wurden 7 mg festes Natriumborhydrid hinzugegeben und weitere drei Stunden bei -78°C gerührt. Man ließ dann in einer Stunde auf -30°C kommen und quenchte mit 1.4 mL 1N Salzsäure. Nachdem die Mischung Raumtemperatur angenommen hatte, wurde mit 5 mL Dichlormethan und 2 mL Wasser verdünnt. Die Mischung wurde noch viermal mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde sechsmal mit je 1 mL Methanol mit 1 % Essigsäure aufgenommen und im Vakuum eingedampft, anschließend wurde dies noch zweimal mit Heptan durchgeführt. Man erhielt nach Trocknung am Hochvakuum 42 mg gelbliches Öl des Diastereomergemisches. Eine präparative HPLC-Trennung mit Acetonitril/Wasser (45/55) mit 50 mmol Ammoniumacetat ergab 21 mg **62** und 12.7 mg **63** (Gesamt 79 % Ausbeute).

a) all-*syn*-**62**:

R_f : 0.15 (PE / Et₂O = 1 / 1)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 201 (4.0), 226 (4.0), 290(3.5)



IR (KBr): 3419 (w), 2931 (w), 1509 (s), 1465

(w), 1442 (w), 1232 (s), 1106 (w), 1040 (w), 965 (w), 824 (w)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.92 (d, J =6.80 Hz, 3 H, H1), 0.98 (d, J =6.80 Hz, 3 H, H5), 1.57 - 1.65 (m, 1 H, H10b), 1.66 - 1.77 (m, 3 H, H2, H4, H10a), 1.77 - 1.93 (m, 3 H, H6b, H11), 2.09 - 2.20 (m, 1 H, H6a), 3.51 (dd, J =8.69, 2.27 Hz, 1 H, H3), 3.75 (s, 3 H, H19), 3.86 (dd, 1 H, H9), 3.90 - 4.00 (m, 2 H, H12), 4.98 - 5.05 (m, 2 H, H8), 5.70 - 5.83 (m, 1 H, H7), 6.82 (s, 4 H, H14-17)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 75 MHz): δ = 4.9 (C1), 15.6 (C5), 26.3 (C11), 32.4 (C10), 36.0 (C4), 37.6 (C6), 38.2 (C2), 55.8 (C19), 68.8 (C12), 76.7 (C9), 80.9 (C3), 114.8 / 115.6 (C14-C17), 116.4 (C8), 136.4 (C7), 153.0 (C13), 154.0 (C18)

C₁₉H₃₀O₄ 322.4 g/mol

MS (EI): m/z (%): 323.2 (15) [M+H⁺], 306.2 (100)

HRMS: ber. 323.2222 gef. 323.2171

α_D^{20} = -2.3° (c= 2.1, MeOH)

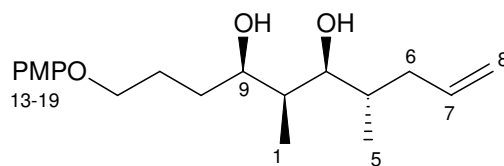
b) *syn-syn-anti-63*:R_f: 0.20 (PE / Et₂O = 1 / 1)¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.80 (d,*J*=6.80 Hz, 3 H, H5), 0.91 (d, *J*=6.80 Hz, 3 H,

H1), 1.55 - 1.65 (m, 1 H, H10b), 1.66 - 1.74 (m, 3 H, H2, H4, H10a), 1.76 - 1.86 (m, 1 H, H11b), 1.86 - 1.93 (m, 1 H, H11a), 1.93 - 2.01 (m, 1 H, H6b), 2.38 - 2.46 (m, 1 H, H6a), 3.51 (dd, *J*=9.44, 1.51 Hz, 1 H, H3), 3.76 (s, 3 H, H19), 3.88 (ddd, *J*=8.78, 4.25, 1.32 Hz, 1 H, H9), 3.91 - 4.00 (m, 2 H, H12), 5.01 - 5.11 (m, 2 H, H8), 5.80 - 5.91 (m, 1 H, H7), 6.82 (s, 4 H, H14-H17)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 4.2 (C1), 15.7 (C5), 26.3 (C11), 32.4 (C10), 36.3 (C4), 38.0 / 38.1 (C2, C6), 55.8 (C19), 68.8 (C12), 77.2 (C9), 81.5 (C3), 114.7 / 115.6 (C14-C17), 116.4 (C8), 137.4 (C7), 153.0 (C13), 154.0 (C18)

C₁₉H₃₀O₄ 322.4 g/molMS (EI): *m/z* (%): 323.2 (15) [M+H⁺], 306.2 (100)

HRMS: ber. 323.2222 gef. 323.2161

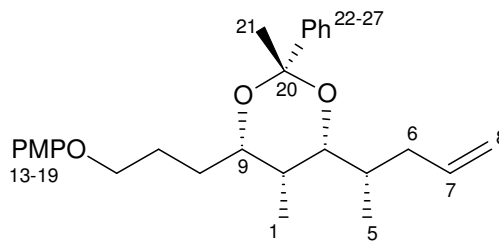
 $\alpha_D^{20} = +2.5^\circ$ (c= 1.1, MeOH)

Versuch 40: Darstellung von all-*syn-64* und *syn-syn-anti-65*, 4-[3-(4-Methoxy-phenoxy)-propyl]-2,5-dimethyl-6-(1-methyl-but-3-enyl)-2-phenyl-[1,3]-dioxan

a) Diol **62** (58 mg, 180 μmol, 1 eq.) wurde in 1.5 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit über Molsieb getrocknetem Acetophenondimethylketal (296 μL, 1.8 mmol, 10 eq.) und 44 mg PPTS (180 μmol, 1 eq.) bei Raumtemperatur 5 Stunden gerührt. Anschließend wurde mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gequench und die wässrige Phase noch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser und einmal mit Natriumchloridlösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand 12 Stunden am Hochvakuum mit Hilfe eines warmen Wasserbades weiter getrocknet. Man erhielt 72 mg Rohprodukt. Im HPLC-MS zeigten sich noch Spuren von Edukt **62**, so dass noch eine Kieselgelchromatographie (PE/Et₂O = 1 / 1) durchgeführt wurde. Daraus resultierte 69.8 mg **64** als hellgelbes Öl (90%).

a) all-*syn-64*:R_f: 0.37 (PE / Et₂O = 1 / 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.85 (d, J =6.78 Hz, 3 H, H1), 1.06 (d, J =6.03 Hz, 3 H, H5), 1.48 - 1.63 (m, 2 H, H2, H10b), 1.65 (s, 3 H, H21), 1.69 - 1.92 (m, 4 H, H4, H10a, H11b, H6b), 1.92 - 2.08 (m, 1 H, H11a), 2.11 - 2.24 (m, 1 H, H6a), 3.69 (dd, J =9.23, 1.88 Hz, 1 H, H3), 3.77 (s, 3 H, H19), 3.88 - 4.05 (m, 2 H, H12), 4.05 - 4.17 (m, 1 H, H9), 4.93 - 5.24 (m, 2 H, H8), 5.65 - 6.03 (m, 1 H, H7), 6.84 (s, 4 H, H14-H17), 7.16 - 7.41 (m, 3 H, H25-H27), 7.47 - 7.64 (m, 2 H, H23, H24)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 5.1 (C1), 16.2 (C5), 21.4 (C21), 26.0 (C11), 29.7 (C10), 33.3 (C2), 34.0 (C4), 35.8 (C6), 55.8 (C19), 68.6 (C12), 73.6 (C9), 77.9 (C3), 98.9 (C20), 114.7 / 115.5 (C14-C17), 116.4 (C8), 124.6 (C23, C24), 127.4 / 127.9 (C23, C26, C27), 136.3 (C7), 146.3 (C22), 153.3 (C13), 153.8 (C18)

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_4$ 424.6 g/mol

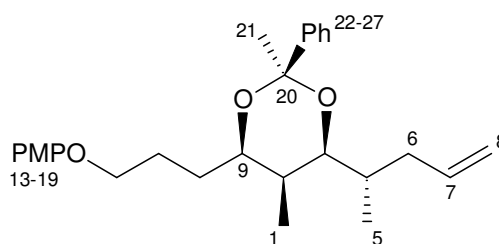
MS (EI): m/z (%): 424.3 (68) [M^+], 206 (100)

HRMS: ber. 424.2614 gef. 424.2596

α_D^{20} = -0.4° (c = 2.8, MeOH)

b) Analog zu obiger Vorschrift (a) wurde mit 30 mg (93 μmol) Diol **63** verfahren. Man erhielt 29.3 mg *syn-syn-anti*-**65** (84 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.83 (2 d, J =6.88, 6 H, H1, H5), 1.51 - 1.62 (m, 2 H, H4, H10b), 1.64 (s, 3 H, H21), 1.70 - 1.91 (m, 3 H, H2, H10a, H11b), 1.94 - 2.10 (m, 2 H, 6b, 11a), 2.41 - 2.57 (m, 1 H, H6a), 3.68 (dd, J =9.89, 2.17 Hz, 1 H, H3), 3.76 (s, 3 H, H19), 3.87 - 4.06 (m, 2 H, H12), 4.10 (ddd, J =8.38, 4.24, 2.26 Hz, 1 H, H9), 4.97 - 5.19 (m, 2 H, H8), 5.70 - 5.93 (m, J =16.77, 10.41, 8.43, 6.03 Hz, 1 H, H7), 6.84 (s, 4 H, H14-H17), 7.19 - 7.38 (m, 3 H, H25-H27), 7.51 - 7.62 (m, 2 H, H23, H24)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 4.9 (C1), 13.8 (C5), 21.4 (C21), 26.0 (C11), 29.7 (C10), 33.3 (C4), 33.9 (C2), 37.4 (C6), 55.8 (C19), 68.6 (C12), 73.8 (C9), 77.2 (C3), 98.9 (C20), 114.7 / 115.5 (4C, C14-C17), 116.4 (C8), 124.6 / 127.4 / 127.9 (5C, C23-C27), 136.8 (C7), 146.2 (C22), 153.3 (C13), 153.8 (C18)

$\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_4$ 424.6 g/mol

MS (EI): m/z (%): 424.3 (75) [M^+], 206.1 (100)

α_D^{20}

= -0.1° (c= 2.9 , MeOH)

Versuch 41: Darstellung von all-*syn*-**66** und *syn-syn-anti*-**67**, 3-[2,5-Dimethyl-6-(1-methyl-but-3-enyl)-2-phenyl-[1,3]dioxan-4yl]-propan-1-ol

a) **64** (21.4 mg, 49 µmol, 1 eq.) wurde in 3.4 mL Acetonitril / Wasser (4 / 1) gelöst, auf 0°C gekühlt und mit Cerammoniumnitrat (81 mg, 148 µmol, 3 eq.) in kleinen Portionen versetzt. Nach 6 Minuten wurde mit 5 mL Dichlormethan verdünnt und die Reaktionsmischung nacheinander mit Natriumchlorid-, Natriumhydrogencarbonat-, Natriumchloridlösung und Wasser gewaschen. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt über eine präparative Dünnschichtplatte getrennt. Es wurden 11.7 mg gelbliches Öl **66** (75 %) erhalten.

a) all-*syn*-**66**

R_f: 0.37 (PE / Et₂O = 1 / 1)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ε) = 206 (3.9), 241 (2.7)

IR (KBr): 3433 (s), 2941 (s), 2875 (m), 1639

(w), 1448 (m), 1288 (s), 1134 (s), 1028 (s), 699

(m), 580 (w)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.84 (d, *J*=6.78 Hz, 3 H, H1), 1.04 (d, *J*=6.03 Hz, 3 H, H5), 1.37 - 1.63 (m, 3 H, H2, H10b, H11b), 1.66 (s, 3 H, H14), 1.68 - 1.89 (m, 4 H, H4, H6b, H10a, H11a), 2.12 - 2.31 (m, 1 H, H6a), 3.59 - 3.80 (m, 3 H, H3, H12), 3.91 - 4.18 (m, 1 H, H9), 4.89 - 5.13 (m, 2 H, H8), 5.80 (ddd, *J*=17.52, 15.82, 7.35 Hz, 1 H, H7), 7.22-7.40 (m, 3 H, H18-H20), 7.47 - 7.70 (m, 2 H, H16, H17)

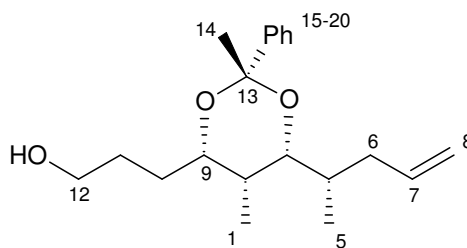
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 5.1 (C1), 16.2 (C5), 21.2 (C14), 29.8 / 29.9 (C10, C11), 33.6 (C2), 33.9 (C4), 35.8 (C6), 62.8 (C12), 74.3 (C9), 77.9 (C3), 99.1 (C13), 116.4 (C8), 124.6 (2C, C16, C17), 127.5 / 127.9 (3C, C18-C20), 136.3 (C7), 145.9 (C15)

C₂₀H₃₀O₃ 318.5 g/mol

MS (DCI): *m/z* (%): 336.2 (35), [M+NH₄⁺], 319.1 (100)

HRMS: ber. 318.209 gef. 341.215 [M+Na⁺]

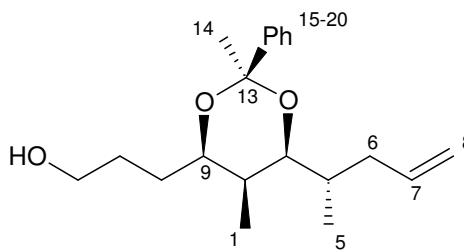
α_D²⁰ = + 3.6° (c= 0.8, MeOH)



b) Analog zu (a): Aus 24 mg **65** wurden 15 mg **67** (82 %) gewonnen.

b) *syn-syn-anti-67*

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.83 (d, $J=6.78$, 6 H, H1, H5), 1.45 - 1.60 (m, 3 H, H2, H10b, H11b), 1.66 (s, 3 H, H14), 1.69 - 1.88 (m, 3 H, H4, H10a, H11a), 2.04 (dt, $J=13.66$, 8.24 Hz, 1 H, H6b), 2.38 - 2.56 (m, 1 H, H6a), 3.63 - 3.78 (m, 3 H, H3, H12), 4.07 (td, $J=5.42$, 3.30 Hz, 1 H, H9), 4.98 - 5.14 (m, 2 H, H8), 5.73 - 5.95 (m, $J=16.72$, 10.41, 8.38, 6.12 Hz, 1 H, H7), 7.22 - 7.39 (m, 3 H, H18-H20), 7.57 (ddd, $J=6.64$, 1.65, 1.51 Hz, 2 H, H16, H17)



$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 4.9 (C1), 13.8 (C5), 21.2 (C14), 29.8 / 29.9 (C10, C11), 33.6 / 33.8 (C2, C4), 37.4 (C6), 62.8 (C12), 74.4 (C9), 77.3 (C3), 99.1 (C13), 116.4 (C8), 124.6 (2C, C16, C17), 127.6 / 127.9 (3C, C18-C20), 136.8 (C7), 145.9 (C15)

$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$ 318.5 g/mol

MS (DCI): m/z (%): 336.2 (35), $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$, 319.1 (100)

HRMS: ber. 318.2195 gef. 318.2178 $[\text{M}^+]$

$\alpha_D^{20} = -0.5^\circ$ ($c=0.6$, MeOH)

Versuch 42: Darstellung von all-*syn-68* und *syn-syn-anti-69*, 4-Allyl-2,5-dimethyl-6-(1-methyl-but-3enyl)-2-phenyl-[1,3]-dioxan

a) Alkohol **66** (15.7 mg, 49 μmol , 1 eq.) wurde in 0.6 mL abs. Tetrahydrofuran gelöst, unter Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt und mit *o*-Nitroselenocyanat (33.6 mg, 148 μmol , 3 eq.) versetzt. Zur gebildeten rötlichen Suspension wurde langsam Tributylphosphin (37 μL , 148 μmol , 3 eq.) zugetropft, wobei die Reaktionsmischung dunkel rot-braun wurde. Es wurde noch 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde 130 μL H_2O_2 (30 %ig) hinzugegeben und weitere 4 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Diethylether verdünnt und über Watte filtriert. Die organische Phase wurde mit Natriumcarbonatlösung gewaschen und die wässrige Phase noch zweimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde mit Natriumchloridlösung und zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung mit Magnesiumsulfat und Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand über eine Dünnschichtplatte gereinigt. Man erhielt 12.3 mg **68** (83 %) hellgelbliches Öl.

a) all-*syn-68*:

R_f : 0.93 (PE / $\text{Et}_2\text{O} = 1/1$)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 209 (4.1), 249 (2.8), 255 (2.8),
261 (2.7)

IR (KBr): 3438 (m), 3075 (w), 2981 (s), 2925 (s), 2870
(m), 1641 (m), 1448 (m), 1386 (m), 1291 (s), 1128 (s),
993 (s), 913 (m), 763 (m), 698 (m), 580 (w)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.84 (d, J =6.78 Hz, 3

H, H1), 1.04 (d, J =6.22 Hz, 3 H, H5), 1.57 - 1.63 (m, 1 H, H2), 1.64 (s, 3 H, H14), 1.71 - 1.89
(m, 2 H, H4, H6b), 2.11 - 2.25 (m, 2 H, H6a, H10b), 2.35 - 2.50 (m, 1 H, H10a), 3.67 (dd,
 J =9.42, 2.07 Hz, 1 H, H3), 4.09 (ddd, J =7.82, 6.03, 2.35 Hz, 1 H, H9), 4.91 - 5.21 (m, 4 H,
H8, H12), 5.67 - 6.00 (m, 2 H, H7, H11), 7.18 - 7.37 (m, 3 H, H18 - H20), 7.57 (ddd, J =6.69,
1.60, 1.32 Hz, 2 H, H16, H17)

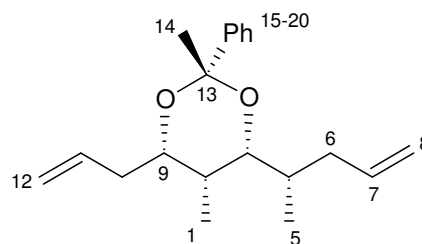
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 5.0 (C1), 16.2 (C5), 21.3 (C14), 32.6 (C2), 34.0 (C4), 35.8
(C6), 37.5 (C10), 73.5 (C9), 78.0 (C3), 98.9 (C13), 116.4 / 116.8 (2C, C8, C12), 124.7 (2 C,
C16, C17), 127.4 / 127.9 (3C, C18-C20), 134.9 (C11), 136.4 (C7), 146.2 (C15)

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ 300.4 g/mol

MS (EI): m/z (%): 318 [$\text{M}+\text{NH}_4^+$], 301 (100)

HRMS: ber. 300.2089 gef. 300.2096

α = +0.2° (c = 0.5, CHCl_3)



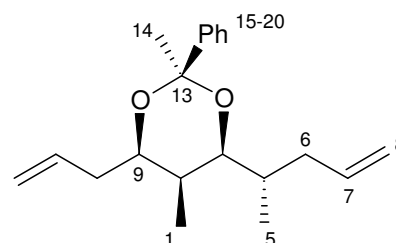
b) Analog zu Vorschrift (a) wurden 15.7 mg **67** zu 12.3 mg **69** umgesetzt (83 %).

b) *syn-syn-anti*-**69**

R_f = 0.78 (PE / Et_2O = 10 / 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 0.82 (d, J =6.80 Hz, 6

H, H1, H5), 1.54 - 1.60 (m, 1 H, H2), 1.63 (m, 3 H, H14),
1.73 - 1.84 (m, J =6.80, 3.40 Hz, 1 H, H4), 2.03 (dt,
 J =13.69, 8.26 Hz, 1 H, H6b), 2.19 (ddd, J =14.16, 6.99,
6.80 Hz, 1 H, H10b), 2.42 (ddd, J =14.07, 7.65, 6.23 Hz, 1
H, H10a), 2.46 - 2.54 (m, 1 H, H6a), 3.67 (dd, J =10.01,
2.18 Hz, 1 H, H3), 4.06 - 4.20 (m, 1 H, H9), 5.00 - 5.19 (m, 4 H, H8, H12), 5.75 - 5.95 (m, 2
H, H7, H11), 7.27 (d, J =7.18 Hz, 1 H, H20), 7.33 (t, J =7.55 Hz, 2 H, H16, H17), 7.58 (d,
 J =8.69 Hz, 2 H, H18, H19)



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 4.7 (C1), 13.8 (C5), 21.3 (C14), 29.7 (C2), 32.6 (C4), 33.9 (C6), 37.4 (C10), 73.6 (C9), 77.3 (C3), 98.9 (C13), 116.4 (C8), 116.8 (C12), 124.6 (2 C, C16, C17), 127.4 / 127.9 (2 C, C18, C19), 134.8 (C11), 136.8 (C3), 146.1 (C15)

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2$ 300.4 g/mol

MS (EI): m/z (%): 318.0 (37) $[\text{M}+\text{NH}_4^+]$, 301 (100)

HRMS: ber. 300.2089 gef. 300.2089

$\alpha_D^{20} = +3.2^\circ$ ($c=0.3$, (CHCl_3))

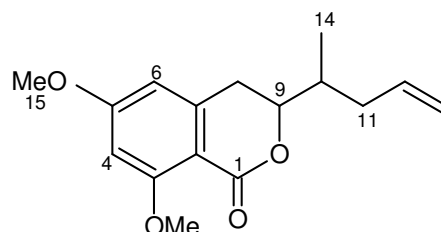
Versuch 43: Darstellung von **70**, 6,8-dimethoxy-3-(1-methylbut-3-enyl)-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-1-on

Lacton-Fragment **49** (6 mg, 23 μmol) wurde in 1.5 mL Methyljodid gelöst, mit Silber(I)oxid (5.6 mg, 240 μmol , 10 eq.) versetzt und unter Stickstoff über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite gefiltert und der Rückstand mit Dichlormethan gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Trocknung am Hochvakuum wurden 6.1 mg (97 %) hellgelbes Öl erhalten.

R_f : 0.39 (Et_2O)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 214 (4.2), 263 (4.0), 298 (3.6)

IR (KBr): 3435 (w), 2923 (w), 2851 (w), 1718 (s), 1605 (s), 1583 (w), 1462(w), 1342 (m), 1245 (m), 1222 (m), 1161 m), 1082 (m), 1042 (w), 950 (w)



^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 0.99 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H, H14), 1.97 (m, 1 H, H10), 2.02 - 2.12 (m, 1 H, H11b), 2.36 - 2.46 (m, 1 H, H11a), 2.75 (dd, $J=16.02$, 2.80 Hz, 1 H, H8b), 2.84 - 2.94 (m, 1 H, H8a), 3.85 (s, 3 H, H15), 3.91 (s, 3 H, H16), 4.16 (ddd, $J=11.83$, 6.49, 2.54 Hz, 1 H, H9), 5.00 - 5.10 (m, 1 H, H13b), 5.11 - 5.22 (m, 1 H, H13a), 5.68 - 5.90 (m, 1 H, H12), 6.31 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H, H6), 6.39 (d, $J=2.03$ Hz, 1 H, H4)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 14.8 (C14), 31.8 (C8), 36.5 (C11), 36.7 (C10), 55.6 (C16), 56.2 (C15), 80.4 (C9), 97.9 (C4), 104.1 (C6), 107.3 (C2), 116.9 (C13), 136.1 (C12), 144.1 (C7), 162.8 (C1), 163.2 (C3), 164.4 (C5)

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$ g/mol

MS (EI): m/z (%): 276.1 (100, $[\text{M}^+]$)

HRMS: ber.: 276.1362 gef.: 276.1379

$\alpha_D^{20} = +109^\circ$ ($c=0.6$, MeOH)

Versuch 44: Darstellung von **71**, 1-[2-(hydroxymethyl)-3,5-dimethoxyphenyl]-3-methylhex-5-en-2-ol

6.1 mg **70** wurden in 200 μ L THF (abs.) gelöst und bei 0°C unter Stickstoff mit 1M Lösung Lithiumaluminiumhydrid in THF (43 μ L, 43 μ mol, 2 eq.) versetzt. Nach zwei Stunden wurde mit Wasser gequencht und nach einer weiteren Stunde über Celite filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde die Rohsubstanz über eine Dünnschichtchromatographie (100 % Diethylether) gereinigt. Man erhielt 5.2 mg gelbliches Öl **71** (85 %).

R_f: 0.62 (PE / Et₂O)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 210 (4.2), 229 (3.6), 283 (3.0)

IR (KBr): 3417 (w), 2959 (w), 2934 (w), 1749 (w), 1606 (m), 1464 (w), 1424 (w), 134 (w), 1205 (w), 1148 (m), 1097 (w), 1058 (w), 998 (w), 911 (w), 829 (w)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 1.02 (d, J =6.78 Hz, 3 H, H14), 1.64 - 1.89 (m, 1 H, H10), 1.95 - 2.18 (m, 1 H, H11b), 2.23 - 2.51 (m, 1 H, H11a), 2.67 - 3.03 (m, 2 H, H8), 3.62 (ddd, J =9.04, 5.37, 4.05 Hz, 1 H, H9), 3.79 (s, 3 H, H15/16) / 3.82 (s, 3 H, H15/16), 4.54 (d, J =11.49 Hz, 1 H, H1b), 4.82 (d, J =11.87 Hz, 1 H, H1a), 4.97 - 5.15 (m, 2 H, H13), 5.84 (td, J =17.14, 7.16 Hz, 1 H, H12), 6.32 (d, J =2.26 Hz, 1 H, H6), 6.36 (d, J =2.45 Hz, 1 H, H4)

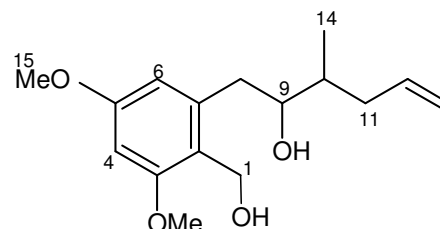
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 14.7 (C14), 31.3 (C8), 37.3 (C11), 37.7 (C10), 55.2/55.4 (C15, C16), 77.7 (C9), 96.1 (C4), 104.4 (C6), 116.1 (C13), 116.4 (C2), 135.7 (C7), 137.1 (C12), 156.5/159.1 (C3, C5)

C₁₆H₂₄O₄ 280.4 g/mol

MS (EI): m/z (%): 281 (70, [M+H⁺]), 280.1 (100, [M⁺])

HRMS: ber.: 280.1675 gef.: 280.1666

α_D^{20} = + 78 ° (c= 0.8, MeOH)



Versuch 45: Darstellung von **72**, (1-(3,5-dimethoxy-2-methylphenyl)-3-methylhex-5-en-2-ol)

15 mg Diol **71** wurde in 1mL Methanol gelöst und mit 15 mg Pd/C und 25 μ L Eisessig unter Wasserstoffatmosphäre über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde über Celite

gefiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach einer Reinigung über Dünnschichtchromatographie erhielt man 9.5 mg (67%) farbloses Öl **72**.

R_f: 0.63 (PE / Et₂O = 1 / 1)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 209 (4.3), 220 (sh, 3.9), 280 (3.5)

IR (KBr): 3464 (w), 2956 (s), 2933 (m), 2872 (m), 1607 (s), 1490 (m), 1465 (m), 1420 (w), 1379 (w),

1338 (m), 1315 (w), 1278 (w), 1205 (s), 1148 (s), 1115 (m) 1096 (m), 1060 (m), 1024 (w), 982 (w), 959 (w), 828 (w)

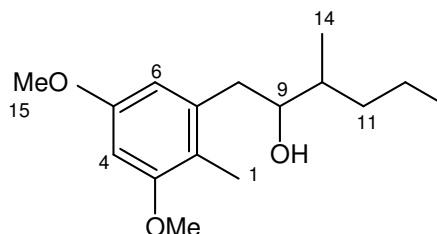
¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.93 (t, J = 7.12 Hz, 3H, H13), 0.99 (d, J = 6.61 Hz, H14), 1.16-1.35 (m, 2H, H11b, H12b), 1.43-1.60 (m, 2H, H11a, H12a), 1.66-1.74 (m, 1H, H10) 2.10 (s, 3H, H1), 2.54 (dd, J = 13.73 Hz, 10.17 Hz, 1H, H8b), 2.88 (dd, J = 13.73 Hz, 2.54 Hz, 1H, H8a), 3.62 (ddd, J = 9.92 Hz, 5.09 Hz, 2.80 Hz, 1H, H9), 3.78 (s, 3H H15/16) / 2.79 (s, 3H, H15/16), 6.35 (s, 1H, H6), 6.36 (s, 1H, H4)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 11.1 (C1), 14.4 (C13), 15.1 (C14), 20.5 (C11), 34.6 (C12), 37.9 (C8), 38.5 (C10), 55.4 / 55.6 (C15, C16), 75.6 (C9), 96.9 (C4), 106.6 (C6), 117.6 (C2), 139.1 (C7), 158.4 / 159.0 (C3, C5)

C₁₆H₂₆O₃ 266.4 g/mol

MS (DCI): m/z (%): 284 (100, [M+NH₄⁺]), 267 (82, [M+H⁺])

HRMS: ber.: 267.196 gef.: 267.192 [M+H⁺]



Versuch 46: Darstellung der MOSHER-Ester **76a** und **76b**, 3,3,3-Trifluoro-2-methoxy-2-phenylsäure-1-(3,5-dimethoxy-2-methyl-benzyl)-2-methyl-pentylester

Je 3.5 mg (13 μ mol, 1 eq.) Alkohol **72** wurden in 200 μ L abs. Dichlormethan gelöst und mit 15 μ L Pyridin und 3 mg DMAP (26 μ mol, 2 eq.) versetzt. Nun wurden je 6.2 μ L (33 μ mol, 2.5 eq.) S-MTPA-Chlorid bzw. R-MTPA-Chlorid zugegeben und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Eine Dünnschichtchromatographie zeigte vollständigen Umsatz an. Die Ansätze wurden jeweils vom Lösungsmittel entfernt, am Hochvakuum getrocknet und jeweils mittels präparativer Dünnschichtchromatographie gereinigt. Man erhielt im Ansatz mit S-MTPA-Chlorid 5.0 mg R-MTPA-Ester **76a** (80 %) als farbloses Öl, im Ansatz mit R-MTPA-Chlorid 5.4 mg S-MTPA-Ester **76b** als farbloses Öl (87 %).

R-MTPA-Ester 76a:

R_f: 0.79 (PE / Et₂O = 1 / 1)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 209 (4.5), 225 (4.1), 282 (3.6)

IR (KBr): 3439 (m), 2959 (m), 2874 (w), 1741 (s), 1609 (m), 1492 (m), 1466 (m), 1383 (w), 1259 (m), 1186 (s), 1168 (s), 1149 (s), 1120 (m), 1058 (m), 1016 (m), 994 (m), 830 (w), 764 (w), 715 (w)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.93 (t, J = 7.12 Hz, 3 H, H14), 1.00 (d, J = 6.78 Hz, 3 H, H13), 1.15 - 1.37 (m, 2 H, H11b, H12b), 1.41 - 1.64 (m, 2 H, H11a, H12a), 1.79 - 1.95 (m, 1 H, H10), 2.06 (s, 3 H, H1), 2.86 (d, J = 6.97 Hz, 2 H, H8), 3.34 (s, 3 H, H17), 3.65 (s, 3 H, H15), 3.76 (s, 3 H, H16), 5.34 (td, J = 7.02, 3.67 Hz, 1 H, H9), 6.22 (d, J = 2.45 Hz, 1 H, H6), 6.29 (d, J = 2.45 Hz, 1 H, H4), 7.25 - 7.42 (m, 5 H, H21-25)

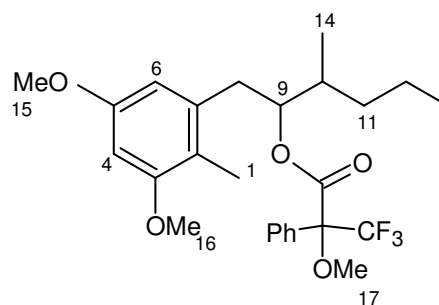
¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 11.0 (C1), 14.3 (C13), 15.2 (C14), 20.5 (C12), 33.9 / 34.2 (C8, C11), 36.2 (C10), 55.1 (2C, C15, C16), 55.5 (C17), 80.7 (C9), 85.0 (C19), 97.1 (C4), 106.4 (C6), 117.7 (C2), 121.5 / 125.3 (C26), 127.5 / 128.2 / 129.3 (5C, C21-C25), 132.1 (C20), 137.1 (C7), 158.0 (C3), 166.2 (C18)

C₂₆H₃₃F₃O₅ 482.1 g/mol

MS (EI): m/z (%): 483.1 (30, [M+H⁺]), 482.0 (100, [M⁺])

HRMS: ber.: 482.2280 gef.: 482.2274

α = + 13 ° (c = 0.56, MeOH)

**S-MTPA-Ester 76b:**

R_f: 0.79 (PE / Et₂O = 1 / 1)

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 209 (4.5), 224 (4.0), 282 (3.5)

IR (KBr): 3444 (m), 2959 (m), 2874 (w), 1743 (s), 1609 (m), 1492 (m), 1466 (m), 1383 (w), 1274 (m), 1185 (s), 1168 (s), 1149 (s), 1121 (m), 1058 (m), 1018 (m), 996 (m), 828 (w), 764 (w), 718 (w)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.88 (d, J = 6.78 Hz, 3 H, H14), 0.93 (t, J = 6.97 Hz, 3 H, H13), 1.14 - 1.36 (m, 2 H, H11b, H12b), 1.40 - 1.57 (m, 2 H, H11a, H12a), 1.83 - 2.01 (m, 1 H, H10), 2.09 (s, 3 H, H1), 2.80 - 2.93 (m, 2 H, H8), 3.35 (d, J = 0.75 Hz, 3 H, H17), 3.66 (s, 3 H, H15), 3.79 (s, 3 H, H16), 5.31 (ddd, J = 8.43, 5.04, 3.11 Hz, 1 H, H9), 6.30 (d, J = 2.45 Hz, 1 H, H6), 6.36 (d, J = 2.45 Hz, 1 H, H4), 7.08 - 7.38 (m, 5 H, H21-H25)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 11.0 (C1), 14.3 / 14.4 (C13, C14), 20.6 (C12), 33.0 (C8), 34.5 (C11), 35.9 (C10), 55.1 (2C, C15, C16), 55.6 (C17), 81.1 (C9), 84.8 (C19), 97.1 (C4), 106.4 (C6), 121.5 / 125.4 (C26), 127.5 / 128.2 / 129.3 (5C, C21-C25), 132.3 (C20), 137.3 (C7), 158.2 (C5), 158.8 (C3), 166.4 (C18)

$\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{O}_5$ 482.1 g/mol

MS (EI): m/z (%): 483.01 (47, $[\text{M}+\text{H}^+]$), 482.0 (100, $[\text{M}^+]$)

HRMS: ber.: 482.2280 gef.: 482.2296

α_D^{20} = - 19 ° (c = 0.56, MeOH)

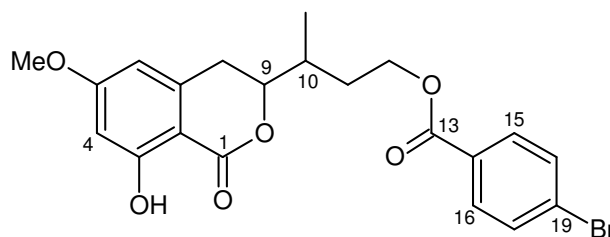
Versuch 47: Darstellung von **77**, 3-(8-hydroxy-6-methoxy-1-oxo-3,4-dihydro-1*H*-isochromen-3-yl)butyl 4-bromobenzoat

Fragment **27a** (6 mg, 23 μmol , 1 eq.) wurde in 50 μL abs. Dichlormethan gelöst und mit 9 mg (45 mmol, 2 eq.) *p*-Brombenzoylchlorid in 50 μL Dichlormethan versetzt. Anschließend wurde noch 0.2 mg (2 μmol , 0.1 eq.) DMAP und 0.3 μL Pyridin (abs.) (4 μmol , 0.2 eq.) hinzugefügt. Nach 2 Stunden wurde mit pH 7-Puffer gequench und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einrotieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand über eine präparative Dünnschichtchromatographie (PE / Et_2O = 4 / 6) gereinigt. Man erhielt 5.8 mg (58 %) helloranges Öl **77**.

R_f : 0.56 (PE / Et_2O = 4 / 6)

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 208 (4.5), 228 (4.4), 246 (4.4), 262 (4.4), 303 (3.8)

IR (KBr): 2923 (ss), 2852(s), 1719 (m), 1665 (m), 1627 (m), 1589 (w), 1463 (m), 1398 (w), 1376 (m), 1272 (m), 1249 (m), 1204 (m), 1157 (m), 1103 (m), 1011 (w), 756 (w), 471 (w)



^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 1.12 (d, J =6.61 Hz, 3 H, H20), 1.65 - 1.81 (m, 1 H, H11b), 2.03 - 2.28 (m, 2 H, H10, H11a), 2.72 - 2.86 (m, 1 H, H8b), 2.88 - 3.06 (m, 1 H, H8a), 3.82 (s, 3 H, H21), 4.26 - 4.53 (m, 3 H, H9, H12), 6.24 (d, J =1.02 Hz, 1 H, H6), 6.36 (d, J =2.54 Hz, 1 H, H4), 7.53 - 7.63 (m, 2 H, H17, H18), 7.83 - 7.91 (m, 1 H, H15, H16), 11.17 (s, 1 H, 3-OH)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 15.1 (C20), 30.1 (C8), 31.1 (C11), 34.4 (C10), 55.6 (C21), 63.2 (C12), 82.5 (C9), 99.6 (C4), 101.8 (C2), 106.5 (C6), 128.2 / 129.1 (C14, C19), 131.1 (2C, C16, C16), 131.8 (C17, C18), 140.8 (C7), 164.7 (C3), 165.8 / 165.9 (C5, C13), 169.7 (C1)

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{Br}_1\text{O}_6$ 449.3 g/mol

MS (EI): m/z (%): 450 (100, $[\text{M}^+]$), 448 (100 M^+) : (Isotopenmuster 1 Brom)

HRMS: ber.: 448.0521 gef.: 448.0509

$\alpha_D^{20} = +19^\circ$ ($c = 0.58$, MeOH)

Versuch 48: Darstellung von **78**, 21, 22–seco-Cruentaren A

100 mg (170 μmol , 1 eq.) Cruentaren A (**9**) wurden in 50 mL abs. Dichlormethan gelöst und mit 21 mg (34 μmol , 0.2 eq.) Grubbs III–Katalysator (**48**) (1,3-Bis-(2,4,6-trimehtylphenyl-2-imidazolidinylidene)dichloror(o-isopropoxyphenylmethylene)ruthennium) versetzt. Man ließ unter Ethyen-Atmosphäre 24 Stunden rühren. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über präparative HPLC (MeOH/ H_2O = 70/30) gereinigt. Man erhielt 41.5 mg (61 %) 21,22-seco-Cruentaren A (**78**) als hellgelbes Öl. Langsames Eindunsten der NMR-Probe (CDCl_3) ergab feine Nadeln; langsames Verdunsten aus Ethylacetat bei 4 °C in einer Kristallisierschale ergab rhombische Kristalle.

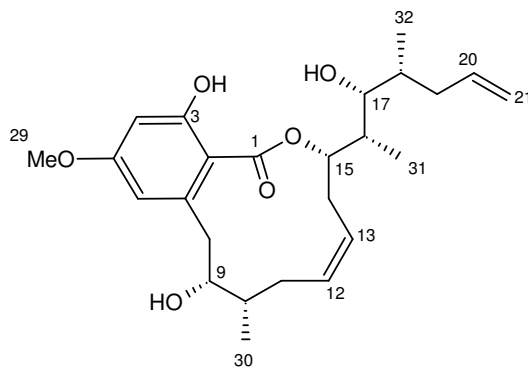
R_t : 6.5 min (MeOH / H_2O = 75 / 25)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 (3.6), 302 (3.9), 353 (1.48)

IR (KBr): 3438 (m), 2960 (m), 2929 (m), 1646 (s), 1614 (s), 1251 (vs), 1159 (s)

^1H -NMR (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 0.77 (d, 3 H, H32), 0.91 (d, 3 H, H31), 1.01 (d, 3 H, H30),

1.66 (m, 1H, H18), 1.90 (dt, 1H, H19b), 1.95 (d, 1H, $J = 14.8\text{Hz}$, H11b), 2.02 (m, 2H, H16, H10), 2.20 (m, 2H, H14b, H8b), 2.32 (m, 2H, H14a, H11a), 2.83 (dt, $J = 14.33\text{ Hz}$, 11.48 Hz, 1H, H14a), 3.45 (dd, $J = 8.45\text{ Hz}$, 2.50 Hz, 1H, H17), 3.63 (ddd, $J = 10.81\text{ Hz}$, 3.07 Hz, 1.70 Hz, 1H, H9), 3.74 (dd, $J = 12.75\text{ Hz}$, 1.70 Hz, 1H, H8a), 3.79 (s, 3H, H29), 5.02 (m, 2H, H21), 5.26 (ddd, $J = 11.64\text{ Hz}$, 5.17 Hz, 1.98 Hz, 1H, H15), 5.42 (ddd, $J = 11.07\text{ Hz}$, 4.70 Hz, 2.12 Hz, 1H, H13) 5.49 (ddd, $J = 11.20\text{ Hz}$, 2.93 Hz, 1.27 Hz, 1H, H12), 5.76 (m, 2H, H20), 6.30 (d, $J = 2.64\text{ Hz}$, 1H, H6), 6.36 (d, $J = 2.64\text{ Hz}$, 1H, H4), 11.46 (s, 1H, 3OH)



^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 8.7 (C31), 14.1 (C30), 16.0 (C32), 29.8 (C14), 31.7 (C11), 36.7 (C18), 36.7 (C8), 37.5 (C19), 38.3 (C10), 39.2 (C16), 55.4 (C29), 73.0 (C9), 75.8 (C17), 77.8 (C15), 99.7 (C4), 104.8 (C2), 112.4 (C6), 116.4 (C21), 125.6 (C13), 132.3 (C12), 137.1 (C20), 143.7 (C7), 163.6 (C5), 165.9 (C3), 171.5 (C1)

$\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_6$ 432.6 g/mol

MS (EI): m/z (%): 433.1 (32, $[\text{M}+\text{H}]^+$, 432.1 (100, M^+)

HRMS: ber.: 432.2505 gef.: 432.2511

$\alpha_D^{20} = +7^\circ$ ($c = 0.9$, MeOH)

Schmp: 170 °C

Versuch 49: Darstellung von **80**, (2S,3R)-N-allyl-3-hydroxy-2-methylhexanamid

40.9 mg (0.71 mmol, 1 eq.) Allylamin wurden mit 360 μL Salzsäure (2N) versetzt und am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Der Rückstand wurde in 0.85 mL DMF aufgenommen und diese Lösung zu einer Mischung aus 115.3 mg Säure **12** (0.78 mmol, 1.1 eq.), 109.8 mg 1-Hydroxybenzotriazol (0.71 mmol, 1 eq.), 150.6 mg Natriumhydrogencarbonat (1.78 mmol, 2.5 eq.) und 275 mg EDCI (1.42 mmol, 2 eq.) gegeben. Nach drei Stunden rühren bei Raumtemperatur wurden 17 mL Wasser zugegeben und die Mischung dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Eine Kieselgelchromatographie (100 % Ethylacetat) ergibt 120.3 mg Amid **80** (90 %) als farblosen Feststoff.

UV (MeOH): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 203 (3.6)

IR (KBr): 3284 (s), 3084 (m), 2968 (m), 1640 (s), 1551 (s), 1456 (m), 1379 (m), 1237 (m), 923 (m), 718 (w)

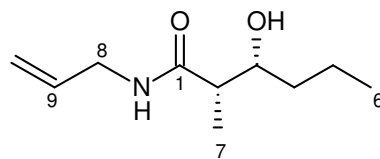
^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 0.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H6), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H7), 1.35 (m, 2H, H4b, H5b), 1.55 (m, 2H, H4a, H5a), 2.35 (dq, $J = 7.2$ Hz, 2.6 Hz, 1H, H2), 3.85 (m, 3H, H3, H8), 5.10 (m, 2H, H10), 5.85 (m, 1H H9)

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 11.2 (C7), 14.0 (C6), 1.2 (C5), 35.8 (C4), 41.8 (C8), 44.8 (C2), 71.8 (C3), 116.5 (C10), 134.0 (C9), 176.5 (C1)

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_2$ 185.3 g/mol

MS (DCI): m/z (%):, 203(100, $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$)

HRMS: ber.: 186.1494 gef.: 186.149 $[\text{M}+\text{H}^+]$



$$\alpha_D^{20} = +17^\circ (0.5, \text{MeOH})$$

Versuch 50: Darstellung von **82**, Tetrahydro-Cruentaren A

10 mg Cruentaren A (**9**) wurden in 1 mL Methanol gelöst, mit 10 mg Palladium auf Kohle (10 %) versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre 3 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand über eine präparative Dünnschichtchromatographie gereinigt. Man erhielt 4.0 mg (40 %) **82** als farbloses Öl.

R_f: 0.37 (EE = 100 %)

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 217 (4.2), 266 (4.0), 304 (3.6)

IR (KBr): 3413 (m), 2933 (m), 2871 (w), 1645 (s), 1615 (m), 1575 (m), 1460 (m), 1378 (m), 1314 (m), 1251 (s), 1220 (m), 1204 (m), 1156 (s), 1101 (w), 1053 (w), 1003 (w), 916 (w), 823 (w)

¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 0.75 (d,

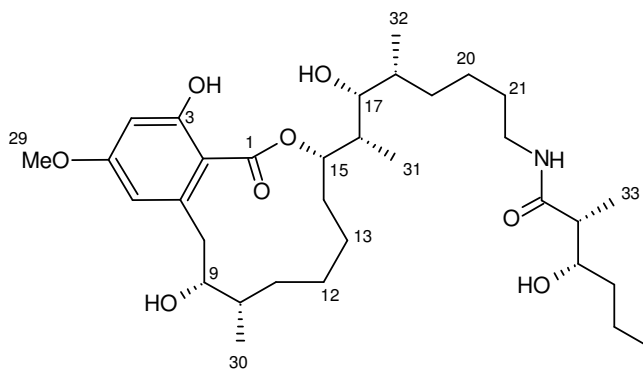
J =6.78 Hz, 3 H, H32), 0.92 (d, J =7.16 Hz, 3 H, H31), 0.92 (t, J =6.88 Hz, 3 H, H28), 0.95 (d, J =6.78 Hz, 3 H, H30), 1.06 (m, 2 H, H19b, H20b), 1.14 (d, J =7.16 Hz, 3 H, H33), 1.22 - 1.38 (m, 8 H, H12, H19a, H20a, H21, H26b, H27b), 1.39 - 1.49 (m, 4 H, H11, H26a, H27a), 1.50 - 1.65 (m, 3 H, H13, H18), 1.70 - 1.85 (m, 2 H, H10, H14b), 1.99 (dd, J =16.20, 7.16 Hz, 1 H, H14a), 2.12 (ddd, J =7.21, 4.29, 3.01 Hz, 1 H, H16), 2.18 - 2.29 (m, 2 H, H8b, H24), 3.14 (d, J =3.96 Hz, 1 H, H22), 3.42 (dd, J =7.16, 3.01 Hz, 1 H, H17), 3.71 - 3.79 (m, 1 H, H9), 3.80 (s, 3 H, H29), 3.84 (m, 1 H, H25), 3.89 (d, 1 H, H8a), 5.12 (dd, J =9.42, 4.71 Hz, 1 H, H15), 5.75 (t, J =5.65 Hz, 1 H, 22-NH), 6.34 (d, 1 H, H6), 6.37 (d, 1 H, H4), 11.45 (s, 1 H, 3-OH)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ = 9.9 (C31), 11.2 (C33), 14.1 (C28), 15.1 (C30), 16.0 (C32), 19.3 (C27), 23.5 (C11), 23.9 (C20), 25.7 (C14), 26.5 (C13), 29.8 (C21), 30.1 (C12), 31.6 (C19), 35.9 (C26), 36.8 (C8), 37.3 (2C, C10, C18), 38.6 (C16), 39.0 (C22), 44.9 (C24), 55.4 (C29), 71.8 (C25), 75.1 (C17), 75.2 (C9), 82.2 (C15), 99.8 (C4), 105.5 (C2), 111.9 (C6), 144.3 (C7), 163.6 (C5), 165.7 (C3), 171.8 (C1), 176.6 (C23)

C₃₃H₅₅N₁O₈ 593.8 g/mol

MS (DCI): m/z (%): 611 (4, [M+ NH₄⁺]), 594.3 (34, [M+H⁺]), 219.1 (100)

MS (EI): m/z (%): 593.3 (27, M⁺)



HRMS: ber.: 593.3928 gef.: 593.3915

$\alpha_D^{20} = +46^\circ$ (c = 0.5, MeOH)

Versuch 51: Darstellung von **81**, 20,21-Dihydro-Cruentaren A

5 mg Cruentaren A (**9**) wurden in 0.2 mL Methanol und 0.2 mL Dichlormethan gelöst und mit 5 mg Palladium auf Bariumsulfat (10 %) versetzt. Nach 10 minütigem Rühren unter Wasserstoffatmosphäre wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand über Watte und Celite filtriert. Man erhielt 2.5 mg **81** als hellgelbes Öl (50 %).

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 216 (4.2),

264 (3.9), 305 (3.6)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ = 0.77

(d, $J=6.70$ Hz, 3 H, H32), 0.92 (t,

$J=7.06$ Hz, 3 H, H28), 0.92 (d, $J=7.08$

Hz, 3 H, H31), 1.02 (d, $J=6.85$ Hz, 3

H, H30), 1.14 (d, $J=7.13$ Hz, 3 H,

H33), 1.17 (m, 2H, H19b, H20b), 1.29

- 1.35 (m, 3 H, H27b, H26b, H21b), 1.39 (m, 2 H, H20a, H21a), 1.45 - 1.55 (m, 4 H, H18,

H19a, H26a, H27a), 1.96 (d, $J=14.49$ Hz, 1 H, H11b), 1.99 - 2.07 (m, 2 H, H10, H16), 2.19-

2.22 (m, 2 H, H8b, H14b), 2.23 - 2.27 (dq, 1 H, H24), 2.32 (dd, $J=14.21$, 11.94 Hz, 1 H,

H11a), 2.84 (dt, $J=14.35$, 11.50 Hz, 1 H, H14a), 3.16 - 3.22 (m, $J=6.85$ Hz, 2 H, H22), 3.40 -

3.45 (m, 1 H, H17), 3.64 (d, $J=11.76$ Hz, 1 H, H9), 3.74 (d, 1H, H8a), 3.80 (s, 3 H, H29), 3.85

(m, 1 H, H25), 5.23 (ddd, $J=11.66$, 4.82, 1.79 Hz, 1 H, H15), 5.40 - 5.46 (m, $J=11.11$, 4.69,

2.12 Hz, 1 H, H13), 5.50 (td, $J=11.31$, 2.27 Hz, 1 H, H12), 5.78 (t, $J=5.57$ Hz, 1 H, 22.NH),

6.30 (d, $J=2.69$ Hz, 1 H, H6), 6.36 (d, $J=2.64$ Hz, 1 H, H4), 11.55 (s, 1 H, 3-OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 9.1 (C31), 11.2 (C33), 14.1 (C28), 14.2 (C30), 15.9 (C32),

19.3 (C27), 23.8 (C20), 29.5 (C14), 29.8 (C21), 31.6 (C11), 31.8 (C19), 35.8 (C26), 36.8

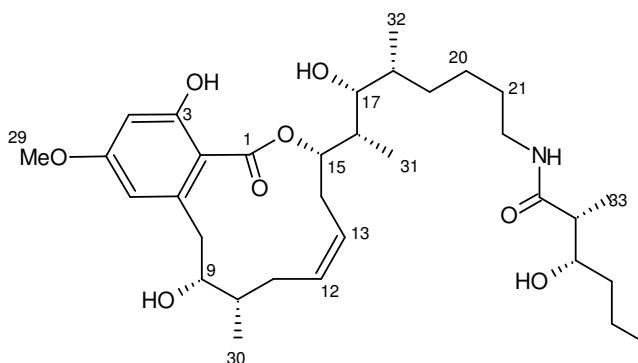
(C8), 37.0 (C18), 38.3 (C10), 38.8 (C16), 38.9 (C22), 44.9 (C24), 55.4 (C29), 71.8 (C25),

73.0 (C9), 75.5 (C17), 78.2 (C15), 99.8 (C4), 104.8 (C2), 112.4 (C6), 125.7 (C13), 132.3

(C12), 143.7 (C7), 163.6 (C5), 165.9 (C3), 171.5 (C1), 176.5 (C23)

$\text{C}_{33}\text{H}_{53}\text{N}_1\text{O}_8$ 591.8 g/mol

MS (EI): m/z (%): 591.2 (17, $[\text{M}^+]$), 258.1 (100)



HRMS: ber.: 591.3771 gef.: 591.3746

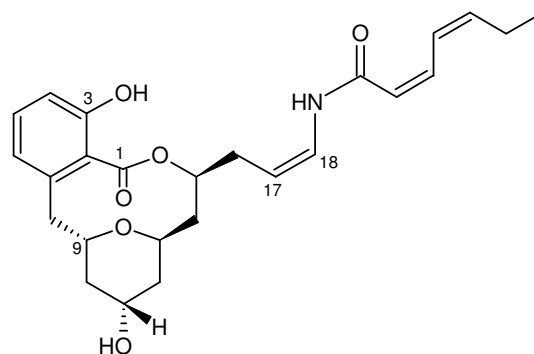
Versuch 52: Metatheseabbau von Apicularen A (**2**)

35 mg Apicularen A (**2**) (79 μ mol, 1eq.) wurden in 24 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 11 mg Grubbs III-Katalysator (**48**) (17 μ mol, 0.2 eq.) versetzt und unter Ethylenatmosphäre bei Raumtemperatur zwei Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde abrotiert und der Rückstand mittels präparativer HPLC getrennt (Gradientenlauf mit je 50 mmol Ammoniumacetatpuffer: MeCN/H₂O = 20/80 in 90 min auf MeCN/H₂O = 60/40). Man erhielt Apicularen A (**2**) in 9 %, 17-Z-Apicularen A (**2a**) in 15 %, 23,24-seco-Apicularen A (**83**) in 15% und 17-Z-23,24-seco-Apicularen A (**83a**) in 8 % Ausbeute.

2a : 17-Z-Apicularen A

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 204 (4.5), 279 (4.4)

¹H-NMR (Aceton, 600 MHz): δ = 1.00 (t, J =7.4 Hz, 3 H, H25), 1.46 - 1.54 (m, 2 H, H10b, H12b), 1.59 (dt, J =14.7, 2.3 Hz, 1 H, H14b), 1.67 (ddd, J =12.7, 7.5, 5.1 Hz, 1 H, H12a), 1.84 (ddd, J =14.6, 11.1, 10.9 Hz, 1 H, H14a), 1.89 - 1.95 (m,



1 H, H10a), 2.24 - 2.30 (m, J =15.2, 7.6, 7.6, 2.1 Hz, 2 H, H24), 2.37 - 2.48 (m, 3 H, H8b, H16), 3.36 (dd, J =14.7, 9.8 Hz, 1 H, H8a), 3.85 - 3.91 (m, 1 H, H9), 3.95 - 4.01 (m, 1 H, H11), 4.26 (ddd, J =17.6, 6.8, 5.1 Hz, 1 H, H13), 4.79 - 4.86 (m, 1 H, H17), 5.45 - 5.52 (m, J =10.6, 7.9, 5.5, 2.5 Hz, 1 H, H15), 5.77 - 5.83 (m, J =10.7, 9.2, 7.7, 1.5 Hz, 1 H, H23), 5.84 (d, J =11.3 Hz, 1 H, H20), 6.70 (d, J =7.2 Hz, 1 H, H6), 6.78 (d, J =8.3 Hz, 1 H, H4), 6.84 (td, J =11.7, 1.1 Hz, 2 H, H18, H21), 7.11 (t, J =7.9 Hz, 1 H, H5), 7.50 (t, J =11.0 Hz, 1 H, H22), 8.80 (m, 1 H, 18-NH)

¹³C-NMR (Aceton, 75 MHz): δ = 14.3 (C25), 21.1 (C24), 32.2 (C16), 39.2 (C14), 39.5 (C10), 40.0 (C12), 40.2 (C8), 64.9 (C11), 67.8 (C13), 73.8 (2C, C9, C15), 106.5 (C17), 114.4 (C4), 120.9 (C20), 122.3 (C6), 123.9 (C2), 124.9 (C18), 125.5 (C22), 130.3 (C5), 136.9 (C21), 140.3 (C7), 141.6 (C23), 154.2 (C3), 164.1 (C19), 169.3 (C1)

C₂₅H₃₁N₁O₆ 441.5 g/mol

MS (EI): m/z (%): 441.0 (90, [M⁺])

HRMS: ber.: 441.2151 gef.: 441.2146

α_D^{20} = 0° (c = 0.5, MeOH)

83: 23,24-seco-Apicularen A

UV (MeOH): $\lambda_{m,ax}$ (lg ϵ) = 203 (4.3), 258 (4.2), 267 (4.1), 283 (4.1)

IR (KBr): 3347 (m), 2922 (m), 1714 (s), 1679 (m), 1643 (s), 1584 (m), 1520(m), 1464 (m), 1376 (m), 1288(s), 1173 (w), 1121 (m), 1075 (m), 1057 (m), 955 (w), 776 (w)

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton, 300 MHz): δ = 1.43 - 1.54 (m, 2

H, H10b, H12b), 1.58 (dt, $J=14.6, 2.3$ Hz, 1 H, H14b), 1.69 (ddd, $J=12.6, 7.1, 5.4$ Hz, 1 H, H12a),

1.84 (ddd, $J=7.2, 3.9, 3.7$ Hz, 1 H, H14a), 1.88 -

1.96 (m, 1 H, H10a), 2.34 (td, $J=6.9, 1.3$ Hz, 2 H,

H16), 2.43 (dd, $J=14.7, 1.5$ Hz, 1 H, H8b), 3.34 (dd,

$J=14.7, 9.8$ Hz, 1 H, H8a), 3.75 (s, 1 H, 11-OH), 3.81 - 3.92 (m, 1 H, H9), 3.93 - 4.03 (m, 1

H, H11), 4.19 - 4.32 (m, 1 H, H13), 5.28 (ddd, $J=14.5, 7.4, 7.3$ Hz, 1 H, H17), 5.35 - 5.52 (m,

3 H, H15, H23), 5.78 (dd, $J=11.3, 0.8$ Hz, 1 H, H20), 6.49 (t, $J=11.2$ Hz, 1 H, H21), 6.69 (dd,

$J=7.5, 0.8$ Hz, 1 H, H6), 6.77 (dd, $J=8.2, 0.7$ Hz, 1 H, H4), 6.83 - 6.95 (m, 1 H, H18), 7.06-

7.14 (m, 1H, H5), 7.80 - 8.00 (m, $J=17.2, 11.1, 10.1, 0.9$ Hz, 1 H, H22), 9.10 (d, $J=10.4$ Hz, 1

H, 18-NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton, 75 MHz): δ = 36.4 (C16), 38.9 (C14), 39.6 (C10), 39.9 (C12), 40.3 (C8),

64.9 (C11), 68.0 (C13), 73.7 (C9), 74.2 (C15), 108.4 (C17), 114.5 (C4), 122.0 (C6), 122.3

(C20), 124.5 (C23), 126.2 (2C, C2, C18), 130.2 (C5), 134.8 (C22), 140.2 (C7), 142.8 (C21),

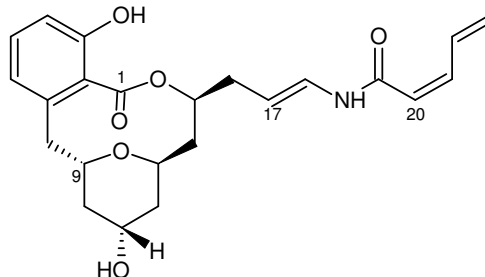
154.3 (C3), 163.3 (C19), 169.3 (C1)

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_6$ 413.5 g/mol

MS (EI): m/z (%): 413.2 (17, $[\text{M}^+]$), 163.1 (78)

HRMS: ber.: 413.1838 gef.: 413.1845

$\alpha_D^{20} = +46^\circ$ ($c = 0.2$, MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/1$)

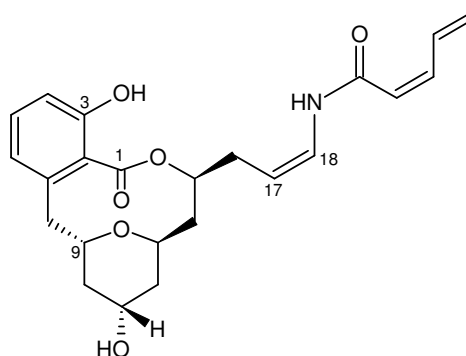
**83a:** 17-Z-23,24-seco-Apicularen A

UV (MeOH): λ_{max} (lg ϵ) = 202 (4.3), 260 (4.2), 269

(4.2), 281 (4.2)

IR (KBr): 3390 (s), 2924 (m), 1720 (s), 1655 (s),

1586 (m), 1507 (m), 1463 (m), 1384 (m), 1358 (w),



1288 (s), 1217 (s), 1177 (w), 1168 (w), 1117 (m), 1108 (m), 1076 (m), 1057 (m), 1017 (w), 768 (w)

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton, 600 MHz): δ = 1.44 - 1.55 (m, 2 H, H10b, H12b), 1.59 (dt, $J=14.45$, 2.22 Hz, 1 H, H14b), 1.67 (ddd, $J=12.84$, 7.55, 5.29 Hz, 1 H, H12a), 1.84 (ddd, $J=14.64$, 11.14, 10.86 Hz, 1 H, H14a), 1.89 - 1.95 (m, 1 H, H10a), 2.37 - 2.49 (m, 3 H, H8b, H16), 3.36 (dd, $J=14.73$, 9.82 Hz, 1 H, H8a), 3.85 - 3.92 (m, 1 H, H9), 3.95 - 4.02 (m, 1 H, H11), 4.23 - 4.31 (m, 1 H, H13), 4.81 - 4.89 (dt, $J = 7.59$ Hz, 9.08 Hz 1 H, H17), 5.41 (d, $J=9.82$ Hz, 1 H, H15), 5.47 (dd, $J=17.19$, 2.08 Hz, 2 H, H23), 5.88 (d, $J=11.33$ Hz, 1 H, H20), 6.48 (t, $J=11.14$ Hz, 1 H, H21), 6.70 (d, $J=7.18$ Hz, 1 H, H6), 6.78 (d, $J=8.31$ Hz, 1 H, H4), 6.83 (td, $J=9.25$, 1.51 Hz, 1 H, H18), 7.07 - 7.14 (m, 1 H, H5), 7.83 - 7.93 (m, 1 H, H22), 8.84 (d, $J=11.33$ Hz, 1 H, 18-NH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz): δ = 32.1 (C16), 39.1 (C14), 39.5 (C10), 39.9 (C12), 40.2 (C8), 64.8 (C11), 67.8 (C13), 73.7 (2C, C9, C15), 106.9 (C17), 114.4 (C4), 121.9 (C20), 122.3 (C6), 123.9 (C23), 124.6 (C18), 125.4 (C2), 130.3 (C5), 134.8 (C22), 140.3 (C7), 143.0 (C21), 154.2 (C3), 163.8 (C19), 169.3 (C1)

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_1\text{O}_6$ 413.5 g/mol

MS (EI): m/z (%): 413.1 (12, $[\text{M}^+]$), 163.0 (75)

HRMS: ber.: 413.1838 gef.: 413.1836

$\alpha_D^{20} = +4^\circ$ ($c = 0.7$, MeOH)

Versuch 53: Weiterführender Metatheseabbau von Apicularen A (**2**)

97 mg Apicularen A (220 μmol , 1 eq.) wurden in 50 mL abs. Dichlormethan gelöst, mit 30 mg Grubbs III-Katalysator (47 μmol , 0.2 eq.) versetzt und 24 Stunden unter Ethylenatmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden weitere 30 mg des Katalysators zugegeben und weitere 24 Stunden unter Ethylenatmosphäre gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC getrennt (Stufen-Gradientenlauf mit je 50 mmol Ammoniumacetatpuffer: MeCN/ H_2O = 20/80 (30 min), Umstellung auf 30/70 (30min), Umstellung auf 40/60 (30 min)). Man erhielt Apicularen A (**2**) in 9 %, 23,24-seco-Apicularen A (**83**) in 10 % und 17-Z-23,24-seco-Apicularen A (**83a**) in 7 % Ausbeute und 18, 18NH-seco-Apicularen A (**85**) in 25 % Ausbeute.

Die spektroskopischen Daten von **83** und **83a** stimmen mit denen aus dem vorigen Versuch überein.

85 / 8:

UV (MeOH): λ_{\max} (lg ϵ) = 205 (4.1), 282 (3.5)

IR (KBr): 3429 (s), 292(w), 1712 (s), 1641 (m), 1609 (w), 1583 (m), 1463 (m), 1434 (w), 1358 (w), 1290 (s), 1120 (m), 1093 (m), 1076 (m), 1058 (m), 916 (w), 776 (w), 541 (w)

$^1\text{H-NMR}$ (Aceton, 300 MHz): δ = 1.48 (dd, J = 4.99, 2.59 Hz, 1 H, H10b), 1.53 (dd, J =7.54, 2.45 Hz, 1 H, H12b), 1.58 (dd, J =14.69, 2.35 Hz, 1 H, H14b), 1.63 - 1.74 (m, 1 H, H12a), 1.80 - 1.87 (m, 1 H, H14a), 1.88 - 1.94 (m, 1 H, H10a), 2.31 - 2.40 (m, 2 H, H16), 2.44 (dd, J =14.79, 1.60 Hz, 1 H, H8b), 3.34 (dd, J =14.69, 9.80 Hz, 1 H, H8a), 3.82 - 3.94 (m, J =9.75, 8.15, 4.90, 1.70 Hz, 1 H, H9), 3.94 - 4.04 (m, 1 H, H11), 4.20 - 4.33 (m, J =12.79, 4.97, 4.85, 2.07 Hz, 1 H, H13), 4.99 - 5.08 (m, J =10.22, 2.17, 1.06, 1.06 Hz, 1 H, H18b), 5.14 (ddd, J =17.28, 3.53, 1.41 Hz, 1 H, H18a), 5.41 - 5.54 (m, J =10.81, 7.65, 5.65, 2.45 Hz, 1 H, H15), 5.84 - 6.01 (m, J =17.17, 10.29, 6.90, 6.90 Hz, 1 H, H17), 6.69 (d, J =6.97 Hz, 1 H, H6), 6.78 (d, J =8.10 Hz, 1 H, H4), 7.06 - 7.15 (m, 1 H, H5)

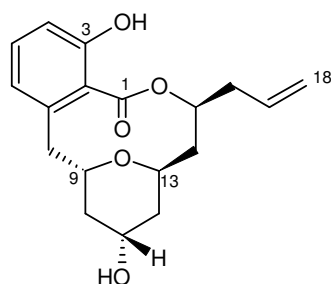
$^{13}\text{C-NMR}$ (Aceton, 75 MHz): δ = 39.1 (C14), 39.7 (C10), 39.9 (C12), 40.1 (C16), 40.3 (C8), 64.8 (C11), 68.1 (C13), 73.6 (2C, C9, C15), 114.4 (C4), 117.4 (C18), 122.3 (C6), 125.4 (C2), 130.2 (C5), 135.3 (C17), 140.2 (C7), 154.3 (C3), 169.2 (C1)

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$ 318.4 g/mol

MS (EI): m/z (%): 318.0 (72, $[\text{M}^+]$), 300 (50), 134 (100)

HRMS: ber.: 318.1467 gef.: 318.1462

$\alpha_D^{20} = +5^\circ$ (0.5, MeOH)



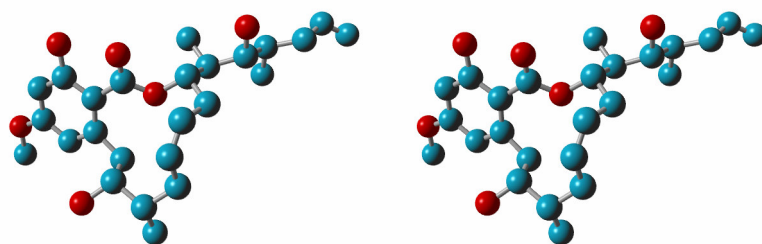
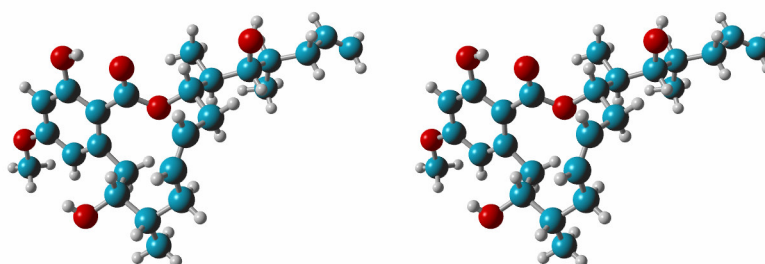
12 Literaturverzeichnis

- [1] G. Habermehl, P.E. Hammann, H.C. Krebs, *Naturstoffchemie*, 2. Aufl., **2002**, Springer-Verlag Berlin Heidelberg
- [2] a) J. Wiesner, R. Ortmann, J. Jomaa, M. Schlitzer, *Angew. Chem.*, **2003**, 115, 5432-5451; b) W. Steglich, B. Fugmann, S. Lang-Fugmann, Römpp Naturstoffe, Eintrag: Chinin, Thieme-Verlag, 10. Aufl., **1997**, S.126
- [3] H.-D. Scharf, H. Buschmann, *Stereochemie in der organischen Synthese, Reaktionen, Modelle, Konzepte*, Teil 1, 1. Auflage, **2000**, Libri books on demand, ISBN-3-89811-518-6
- [4] ¹ S.Grabley, R. Thiericke, *Drug Discovery from Nature*, **1999**, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
- [5] S. Hauptmann, G. Mann, *Stereochemie*, **1996**, Spektrum Akademischer Verlag
- [6] A. Piutti, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, **1886**, 103
- [7] A.R. Cushny, *The Bioloical Relations of Optically Isomeric Substances*, Williams & Williams, Baltimore, **1926**
- [8] H. Reichenbach, *J. Indust. Microbiol. Biotech.*, **2001**, 27, 149-156
- [9] S.M. Ringel, R.C. Greenough, S. Roemer, D.T. Connor, A.L. Gutt, B. Blair, G. Kanther, M.v. Strandtmann, *J. Antibiot.*, **1977**, 30, 371-375
- [10] G. Höfle, N. Bedorf, H. Steinmetz, D. Schomburg, K. Gerth, H. Reichenbach, *Angew. Chem.*, **1996**, 108, 1671-1673
- [11] N. Glaser, Dissertation, *Semisynthese Seitenketten-modifizierter Epothilone*, **2002**, GBF Braunschweig, S.7
- [12] K.L. Erivkdon, J.A. Beutler, J.H. Cardellina, M.R. Boyd, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 1532
- [13] a) B. Kunze, R. Jansen, F. Sasse, G. Höfle, H. Reichenbach, *J. Antibiot.*, **1998**, 51, 1075-1080; b) R.Jansen, B. Kunze, H. Reichenbach, G. Höfle, *Eu. J. Org. Chem.*, **2000**, 913-919
- [14] M.R. Boyd, C. Farina, P. Belfiore, S. Gaglardi, J.W. Kim, Y. Hayakawa, J.A. Beutler, T.C. McKee, B.J. Bowman, E.J. Bowman, *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **2001**, 297, 1, 114-120
- [15] L. Yet, Chemistry and Biology of Salicylihalamide A and Related Compounds, *Chem. Rev.*, **2003**, 1-23
- [16] a) A. Bhattacharjee, J.K. De Brabander, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8096, b) A. Bhattacharjee, O.R. Seguil, J.K. De Brabander, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1217-1220
- [17] K.C. Nicolaou, D.W. Kim, R. Baati, *Angew. Chem.*, **2002**, 114, 19, 3853-3856
- [18] K.C. Nicolaou, D.W. Kim, R. Baati, A. O'Brate, P. Giannakakou, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 6177-6191
- [19] Q. Su, J.S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 2425-2430
- [20] A. Lewis, I. Stefanuti, S.A. Swain, S.A. Smith, R.J.K. Taylor, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, 1, 104.116
- [21] F. Hilli, J.M. White, M.A. Rizzacasa, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 8, 1289-1292
- [22] Patent, H. Reichenbach et al.(Syngenta, GBF), WO 030-44005; Chemical Abstracts: 2003:417737
- [23] H. Steinmetz, unveröffentlichte Ergebnisse
- [24] B. Kunze, persönliche Mitteilung

- [25] M. Huss, D. Kleine-Kohlbrecher, G. Ingenhorts, A. Zeeck, K. Altendorf, H. Wiczorek, *Inhibition of the insect V-ATPase by macrolides*, (www.biologie.uni-osnabrueck.de/DZG/Phys.pdf)
- [26] K. Nakamura, T. Miyai, K. Nozaki, K. Ushio, S. Oka, A. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 3155-3156
- [27] G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A.S.C. Chan, *Principles and Applications of asymmetric synthesis*, Wiley-Interscience, **2001**, 135-165
- [28] D.A. Evans, J. Bartoli, T.L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2127-2129
- [29] D.A. Evans, J.V. Nelson, E. Vogel, T.R. Taber, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3099-3111
- [30] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akad. Verl., 2. Aufl., **2003**, 552-553, 559
- [31] C.H. Heathcock, *Modern Synthetic Methods*, 1992, VHCA Basel, **1992**, 111-206, S.187
- [32] S. Kiyooka, K.A. Shahid, *Tetrahedron Lett.*, 41, **2000**, 2633-2637
- [33] T. Gabriel, L. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.*, 38, 25, **1997**, 4387-4388
- [34] L. Wessjohann, T. Gabriel, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3772-3774
- [35] L. Wessjohann, G. Scheid, *Synthesis*, **1999**, 1, 1-36
- [36] T. Gabriel, L. Wessjohann, *Tetrahedron Lett.*, 38, 8, **1997**, 1363-1366
- [37] Y. Kobayashi, J. Lee, K. Tezuka, Y. Kishi, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 13, 2177-2180
- [38] J. Lee, Y. Kobayashi, K. Tezuka, Y. Kishi, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 13, 2181-2184
- [39] G.D. Gamalevich, *Tetrahedron*, 55, **1999**, 3665-3674
- [40] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akad. Verl., 2. Aufl., **2003**, 760-762
- [41] K.C. Nicolaou, D.P. Papahatjis, D.A. Claremon, R.L. Magolda, R.E. Dolle, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1440-1456
- [42] J. Niggemann, K. Michaelis, R. Frank, N. Zander, G. Höfle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2002**, 2490-2503
- [43] H.C. Brown, K.S. Bhat, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 5919-5923
- [44] M. Ide, K. Tsunashima, M. Nakata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1999**, 72, 2501-2507
- [45] N. Kohyama, Y. Yamamoto, *Synlett.*, **2001**, 5, 694-696
- [46] D. Enders, G. Geibel, S. Osborne, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 8, 1302-1309
- [47] A. Job, C.F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2253-2329
- [48] O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, 40, 4235-4238
- [49] D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem.*, **1976**, 88, 579-580; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, 15, 549-550
- [50] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akad. Verl., 2. Aufl., **2003**, 543-546
- [51] D.M. Grill, N.A. Pegg, C.M. Rayner, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10, 3609-3630
- [52] H. Toshima, H. Sate, H. Ichihara, *Tetrahedron*, **1999**, 55, S. 2581-2590
- [53] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akad. Verl., 2. Aufl., **2003**, S. 790ff.
- [54] D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7277-7282
- [55] a) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4155-4156, b) D.B. Dess, J.C. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 7277-7278
- [56] A. Speicher, V. Bomm, T. Eicher, *J. f. prakt. Chem.*, **1996**, 338, 588-590
- [57] D.A. Evans, J.S. Clark, R. Metternich, V.J. Novack, G.S. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 866-868
- [58] D.A. Evans, D.L. Rieger, M.T. Bildeau, F. Urpi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1047-1049

- [59] G. Bartoli, M.C. Belluci, M. Bosco, R. Dalpozzo, E. Marcantoni, L. Sambri, *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, 14, 2590-2598
- [60] in [59] zitiert: a) D.A. Enders, G. S. Sheppard, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5192, b) M. Sletzinger, T.R. Verhoven, R.P. Volante, J.M. McNamora, T.M.H. Liu, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2951 c) A.K. Sakesena, P. Mangiaracina, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 242, 273
- [61] M. Nogradi, *Stereoselective Synthesis*, VCH Weinheim, 2nd Edition, 1995, 115-117
- [62] S.A. Filla, J.J. Song, L. Chen, S. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5449-5453
- [63] B.B. Snider, F. Song, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 12, 1817-1820
- [64] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akad. Verl., 2. Aufl., **2003**, S. 420
- [65] B.H. Lipshutz, M.C. Morey, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2419-2423
- [66] P.Y. Hayes, W. Kitching, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 33, 9718-9719
- [67] a) S. Czernecki, C. Georgoulis, C. Provenlenghiou, *Tet. Lett.*, **1976**, 39, 3535-3536; b) A. Armstrong, A.G. Draffan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 2861-2873
- [68] B. Kunze, unveröffentlichte Ergebnisse
- [69] T. Laue, A. Plagens, Namens- und Schlagwortreaktionen in der organischen Chemie Teubner Verlag Stuttgart, **1995**, S. 13-15
- [70] J.-L. Hérisson, Y. Chauvin, *Makromol. Chem.*, **1970**, 141, 161-176
- [71] A. Fürstner, *Angew. Chem.*, **2000**, 112, 3140-3172
- [72] a) W.A. Herrmann, M. Speigler, W.C. Schattenmann, T. Westcamp, *Angew. Chem.*, **1998**, 110, 2631-2633; b) M. Scholl, S. Ding, C.W. Lee, R.H. Grubbs, *Org. Lett.*, **1999**, 1, 953-956
- [73] J.S. Kingsbury, J.P.A. Harrity, P.J. Bonitatebus, A.H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 791-799
- [74] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, **1987**, 3. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart
- [75] I. Collado, J. Ezquerra, A.I. Mateo, A. Rubio, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1995-2001
- [76] L. Latague, C. Gardrat, *Synth. Comm.*, **1999**, 29, 10, 1627-1637
- [77] V. Vanheusden, H. Munier-Lehmann, M. Froeyen, L. Dugué, A. Heyerick, D. de Keukerleire, S. Pochet, R. Busson, P. Herdewijn, S. Van Calenbergh, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3811-3821
- [78] T. Sugahara, T. Iwata, M. Yamaoka, S. Takano, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 14, 1821-1824
- [79] T. Fukuyama, A.A. Laird, L.M. Hotchkiss, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 51, 6291-6292
- [80] M.C. Clasby, D. Craig, A.M.Z. Slawin, A.J.P. White, D.J. Williams, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 5, 1509-1532
- [81] a) D. Brohm, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb, H. Waldmann, *Angew. Chem.*, **2002**, 114, 2, 319-323; b) D. Brohm, N. Philippe, S. Metzger, A. Bhargava, O. Müller, F. Lieb, H. Waldmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 13171-13178
- [82] E.J. Corey, J.W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 31, 2647-2650
- [83] G.A. Molander, K.O. Cameron, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 3, 830-846
- [84] E. Lee, H.Y. Song, J.W. Kang, D.-S. Kim, C.-K. Jung, J.M. Joo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 3, 384-385
- [85] A.B. Smith, N. Kanoh, H. Ishiyama, R.A. Hartz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 11254-11255
- [86] D.L.J. Clive, M. Yu, *Chem. Comm.*, **2002**, 2380-2381
- [87] P.A. Grieco, J.A. Noguez, Y. Masaki, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 48, 4213-4216
- [88] K.B. Sharpless, M.W. Young, *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 7, 947-949

- [89] P.A. Grieco, S. Gilman, M. Nishizawa, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 8, 1485-1486
- [90] P. de Armas, F. Garcia-Tellado, J.J. Marrero-Tellado, *Eu. J. Org. Chem.*, **2001**, 4423-4429
- [91] J.M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Tetrahedron Asym.*, **2001**, 12, 2915-2925
- [92] J.A. Dale, H.S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 512-519
- [93] J.A. Dale, D.L. Dull, H.S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2543-2549,
- [94] a) I. Ohtani, T. Kusumi, M.O. Ishitsuka, H. Kakisawa, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 24, 3147-3150, b) I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman, H. Kakisawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 4092-4096
- [95] K.C. Nicolaou, D. Gray, J. Tae, *Angew. Chem.*, **2001**, 113, 19, 3787-3790
- [96] G.B. Caygill, D.S. Larsen, S. Brooker, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 22, 7427-7431, p.7429
- [97] F. Buono, A. Tenaglia, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 12, 3869-3873
- [98] B.J. Rawlings, P.B. Reese, S. E. Ramer, J.C. Vederas, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3382-3390
- [99] Y. Hu, C. Li B.A. Kulkarni, G. Strobel, E. Lobkovsky, R.M. Torczynski, J.A. Porco, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 11, 1649-1652
- [100] X. Zhu, B. Yu, Y. Hui, R. Higuchi, T. Kusano, T. Miyamoto, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 717-719
- [101] K. Grela, S. Harutyunyan, A. Michrowska, *Angew. Chem.*, **2002**, 114, 21, 4210-4212
- [102] Prof. Dr. P. Ludger, Freie Universität Berlin, persönliche Mitteilung
- [103] R.G. Kerr, S.L. Kerr, G.R. Pettit, D.L. Herald, T.L. Groy, C. Djerassi, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1, 58-62
- [104] R. Brückner, *Reaktionsmechanismen*, Spektrum Akad. Verl., 2. Aufl., **2003**, 279-281
- [105] S. Aoki, K. Higuchi, A. Kato, N. Murakami, M. Kobayashi, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 14865-14870
- [106] Sh.K. Latypov, J.M. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8569-8577
- [107] T. W. Greene, *Protective groups in organic synthesis*, John Wiley&Sons, New York, **1981**, 44-46
- [108] D. Askin, C. Angst, S. Danishefsky, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4, 622-635
- [109] G.-X. Zou, L.-E. Zhou, R.-Y. Chen, D.-Q. Yu, *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 2, 261-264
- [110] T. K. Chakraborty, S. Das, T. V. Raju, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4091-4093
- [111] M. Fujita, Y. Nakao, S. Matsunaga, M. Seiki, Y. Itoh, R.W.M. van Soest, M. Heubes, D.J. Faulkner, N. Fusetani, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3885-3890
- [112] a) R.W. Murray, D.L. Shiang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1990**, 349-352; b) W. Adam, L. Hadjiarapoglou, A. Smerz, *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 227-232
- [113] S.B. Cohen, R.L. Halcomb, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 19, 6145-6152
- [114] A.K. Chatterjee, T.-L. Choi, D.P. Sanders, R.H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 11360-11370
- [115] D.L. Boger, T.M. Ramsey, H. Cai, S.T. Hoehn, J. Stubbe, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 36, 9139-9148
- [116] S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 1451-1454
- [117] A. Streitwieser, C.H. Heathcock, E.M. Kosower, *Organische Chemie*, 2. Aufl., **1994**, VCH Weinheim
- [118] M. Yakamoto, H. Yamazawa, N. Nakajima, T. Ando, *Eu. J. Org. Chem.*, **1999**, 1503-1506
- [119] B. Kunze, F. Sasse, unveröffentlichte Ergebnisse
- [120] K.C. Nicolaou, D.W. Kim, R. Baati, *Angew. Chem.*, **2002**, 114, 19, 3853-3855

Anhang:**Stereodarstellungen der Kristallstruktur von 21,22-seco-Cruentaren (78)****I. Stereodarstellung (ohne H-Atome):****II. Stereodarstellung (mit H-Atomen)**

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Larissa Vollbrecht
Geburtsdatum: 19.04.1975
Geburtsort: Neuwied (Rhein)
Familienstand: ledig

Schulbildung:

1981 - 1985 Grund- und Hauptschule Künzelsau
1985 - 1987 Ganerben-Gymnasium Künzelsau
1987 - 1994 Gymnasium Hindenburgschule Nienburg
Abschluß: Abitur

Studium:

1994 - 2000 Studium Chemie (Diplom) an der Technischen Universität
Carolo-Wilhelmina zu Braunschweig
10 / 1996 Vordiplomprüfung
09 / 1997 - 03 / 1998 Auslandssemester am Institute Nationale Polytechnique - Ecole
Nationale Supérieure de Chimie de Toulouse
02 / 2000 Diplomprüfung
03 / 2000 - 09 / 2000 Diplomarbeit an der Gesellschaft für Biotechnologische Forschung
mbH (GBF) unter Leitung von Prof. Dr. G. Höfle (Abt.
Naturstoffchemie), Thema: Aufklärung der Konstitution und
absoluten Konfiguration der Cyclopeptide Argyrin A und B

Promotion und Postdoc:

11 / 2000 – 12 / 2004 Anfertigung der Dissertation an der Gesellschaft für
Biotechnologische Forschung mbH (GBF) unter Leitung von Prof.
Dr. G. Höfle (Abt. Naturstoffchemie)
01 / 2005 – 03 / 2005 Postdoc an der GBF, Abt. Naturstoffchemie, Arbeitsgebiet:
Derivatisierung von Epothilonen
ab 04 / 2005 Postdoc an der Universität Hannover / GBF Braunschweig,
Abt. Medizinische Chemie, Arbeitsgebiet: Synthetische
Ratjadonanaloga

